# Über Derivate der 6-Amino-4-methyl-salicylsäure

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

JÖRG NEHNE
aus Kassel

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

# Über Derivate der 6-Amino-4-methyl-salicylsäure

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

JÖRG NEHNE

aus Kassel

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 8.2.1978

Tag der mündlichen Prüfung: 8.2.1978

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg/Lahn auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. Böhme.

Für seine verständnisvolle Hilfe und seine wohlwollende Unterstützung während dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Böhme herzlich danken.

Herrn Dr. R. Matusch danke ich für die Hilfe bei der Interpretation einiger $^{13}C$-NMR-Spektren.

Ebenfalls danke ich der Fa. Hoechst A.G. für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0024

Meinen Eltern und Barbara gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. | Darstellung einiger 3-Amino-crotonsäure-methylester | 6 |
| 2.1. | Umsetzungen von Enaminen mit Trifluoressigsäure | 9 |
| 3. | Elektrophile Substitutionsreaktionen verschiedener 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester | 12 |
| 3.1. | Analyse der $^{13}$C-NMR-Spektren von 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester | 14 |
| 3.2. | Einführung weiterer Aminogruppen | 17 |
| 3.2.1. | Nitrosierungsreaktionen | 18 |
| 3.2.1.1. | Nitrosierung von 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester | 19 |
| 3.2.1.2. | Nitrosierung von 6-Anilino-4-methyl-salicylsäuremethylester | 22 |
| 3.2.1.2.1. | Überführung des N-Nitrosanilinderivates 26 in ein C-Nitroso-produkt | 24 |
| 3.2.1.3. | Nitrosierung eines N-Alkylamino-salicylsäurederivates | 28 |
| 3.2.2. | Nitrierungsreaktionen | 32 |
| 3.2.2.1. | Darstellung verschiedener Nitroderivate des 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylesters | 32 |
| 3.2.2.2. | Umsetzung von 4-Methyl-6-n-propylamino-salicylsäuremethylester mit Salpetersäure | 35 |
| 3.2.2.3. | Reaktionen mit Ammonium-cer(IV)-nitrat | 35 |
| 3.2.3. | Reduktionsmethoden zur Darstellung aromatischer Amine | 37 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 3.2.3.1. | Hydrierung bei Anwesenheit von Platin(IV)-oxid | 38 |
| 3.2.3.2. | Hydrierung mit Palladium/Aktivkohle als Katalysator | 41 |
| 3.2.4. | Reaktionen der Aminogruppen | 45 |
| 3.3. | Einführung von Halogenatomen | 49 |
| 3.3.1. | Bromierungsreaktionen | 49 |
| 3.3.1.1. | Monobromprodukte einiger 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester | 50 |
| 3.3.1.2. | 6-Amino-3,5-dibrom-4-methyl-salicylsäurederivate | 53 |
| 3.3.1.3. | $^{13}$C-NMR-spektroskopische Untersuchungen von 3,5-Dibrom-4-methyl-6-morpholino-salicylsäure-methylester | 54 |
| 3.3.2. | Jodderivate über Aryl-thallium(III)-salze | 56 |
| 3.3.2.1. | Thallierungsreaktionen | 56 |
| 3.3.2.2. | Überführung der Arylthalliumverbindungen in Aryljodide | 61 |
| 3.4. | Umsetzung mit S,S-Dimethyl-S-succinimido-sulfoniumchlorid | 62 |
| 3.4.1. | Verhalten von 71 gegenüber Raney/Nickel | 71 |
| 4. | Herstellung von Aniliden | 72 |
| 5. | Darstellung von Aminophenolethern | 77 |
| 6. | Acetylierungsreaktionen | 80 |
| 6.1. | Acetylsalicylsäurederivat von 21 | 80 |
| 6.2. | N-Acetylierungen | 82 |
| 6.3. | N,O-Diacetylierungsprodukte | 85 |
| 7. | Überführung des Salicylsäurederivates 21 in das β-Ketosulfoxid 97 | 86 |
| 7.1. | Cyclisierungsreaktion von 2'-Hydroxy-4'-methyl-2-methylsulfinyl-6'-morpholino-acetophenon | 89 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 8. | Reduktion von 4-Methyl-6-N-nitrosanilino-salicylsäuremethylester | 90 |
| 8.1. | Methylierung von 4-Hydroxy-6-methyl-3-oxo-1-phenyl-benzo-1,2-diazol | 94 |
| 8.2. | Weitere Syntheseversuche für 6-Hydrazino-4-methyl-salicylsäuremethylester | 95 |
| 9. | Zusammenfassung | 97 |
| 10. | Literaturverzeichnis | 168 |


Experimenteller Teil


| | | |
|---|---|---|
| Allgemeine Bemerkungen | | 101 |
| Vorschriften nach Verbindungsnummern | | |
| 13 | 3-(N-Methyl)-piperazino-2-butensäure-methylester | 103 |
| 14 | 3-(N-Methyl)-benzylamino-2-butensäure-methylester | 104 |
| 15 | 3-Pyrrolidino-2-butensäure-tertiärbutylester | 104 |
| Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 6-Amino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester | | 105 |
| 16 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester | 106 |
| 17 | 6-Anilino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester | 106 |
| 18 | 6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester | 107 |
| 19 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino-benzoesäure-methylester | 108 |
| 20 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzoesäure-methylester | 109 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 21 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 110 |
| 22 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-(N-methyl)-piperazino-benzoesäure-methylester | 111 |
| 25 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3-nitroso-benzoesäure-methylester | 112 |
| 26 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-(N-nitrosanilino)-benzoesäure-methylester | 113 |
| 29 | 6-Anilino-2-hydroxy-4-methyl-5-nitroso-benzoesäure-methylester | 114 |
| 30 | 2-Hydroxy-4-methyl-5-nitroso-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester | 115 |
| 31 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3,5-dinitro-benzoesäure-methylester | 117 |
| 32 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3-nitro-benzoesäure-methylester | 118 |
| 33 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-benzoesäure-methylester | 120 |
| 34 | 2-Hydroxy-4-methyl-3,5-dinitro-6-n-propylnitramino-benzoesäure-methylester | 121 |
| 35 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-methylnitramino-3,5-dinitro-benzoesäure-methylester | 122 |
| 36 | 2,2'-Dihydroxy-3,3'-bis(methoxycarbonyl)-6,6'-dimethyl-4,4'-dimorpholino-biphenyl | 137 |
| 37 | 3-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 123 |
| 38 | 5-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 124 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 39 | 3-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-benzoesäure-methylester | 125 |
| 41 | 3,5-Diamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester | 127 |
| 45 | 3-(2'-Hydroxy-3'-methoxycarbonyl-6'-methyl-4'-morpholino)anilino-2-butensäure-methylester | 128 |
| 47 | 3-(4'-Hydroxy-3'-methoxycarbonyl-6'-methyl-2'-morpholino)anilino-2-butensäure-methylester | 129 |
| 50 | 3-Brom-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 130 |
| 51 | 3-Brom-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure | 131 |
| 52 | 3-Brom-2-hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzoesäure | 132 |
| 53 | 3-Brom-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3'-trifluormethyl-benzoesäure-anilid | 133 |
| 54 | 3,5-Dibrom-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 134 |
| 55 | N-(4,6-Dibrom-3-hydroxy-2-methoxycarbonyl-5-methyl) phenyl-N-n-propyl-ammoniumbromid | 136 |
| 58 | (4-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl-2-n-propylamino) phenyl-thallium-diacetat | 138 |
| 59 | (2-Anilino-4-hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl)phenyl-thallium-diacetat | 139 |
| 60 | 2-Hydroxy-5-jod-4-methyl-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester | 140 |
| 61 | 6-Anilino-2-hydroxy-5-jod-4-methyl-benzoesäure-methylester | 141 |
| 71 | 6-Dimethylsulfonio-2-methoxycarbonyl-5-methyl-3-n-propylamino-phenolat | 143 |
| 72 | S-(2-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl-4-n-propylamino)phenyl-S,S-dimethyl-sulfoniumnitrat | 145 |

Seite

75 2-Hydroxy-4-methyl-3-methylthio-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester 146

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung einiger Anilide der Verbindungen 19, 20 und 21. 147

83a 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-anilid 147

83b 4'-Fluor-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-anilid 148

83c 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3'-trifluormethyl-benzoesäure-anilid 148

83d 4'-Chlor-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-anilid 149

83e 2',4'-Dichlor-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-anilid 149

83f 2',6'-Dichlor-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-anilid 150

83g 2',4',6'-Trichlor-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-anilid 151

83h 2'-Chlor-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-4'-nitro-benzoesäure-anilid 151

84a 2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzoesäure-anilid 152

84b 4'-Fluor-2-hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzoesäure-anilid 152

84c 2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-3'-trifluormethyl-benzoesäure-anilid 153

84e 2',4'-Dichlor-2-hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzoesäure-anilid 154

85a 2-Hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino-benzoesäure-anilid 154

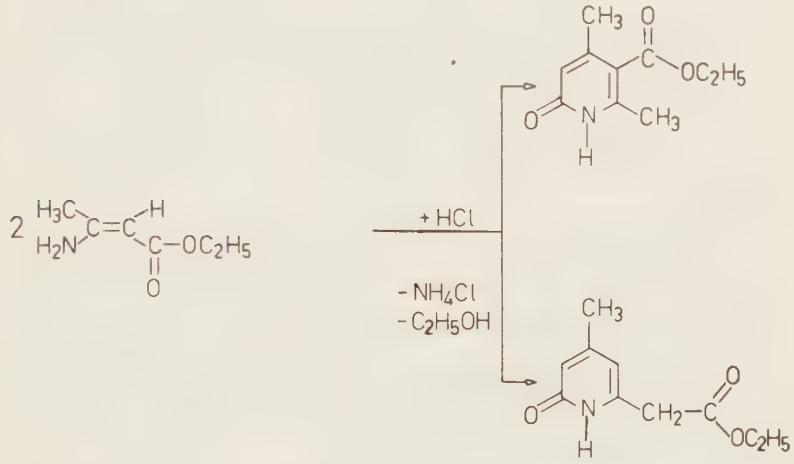
85b 4'-Fluor-2-hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino-benzoesäure-anilid 155

| | | Seite |
|---|---|---|
| 85c | 2-Hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino-3′-trifluormethyl-benzoesäure-anilid | 155 |
| 87 | 2-(2′-Dimethylamino)ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 156 |
| 88 | 2-(2′-Piperidino)ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 157 |
| 89 | 2-Acetoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 158 |
| 90 | 2-Hydroxy-4-methyl-6-[(N-acetyl)-n-propylamino]-benzoesäure-methylester | 159 |
| 91 | 3-Acetylamino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester | 160 |
| 92 | 2-Acetoxy-4-methyl-6-[(N-acetyl)-n-propylamino]-benzoesäure-methylester | 161 |
| 93 | 2-Acetoxy-3-acetylamino-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-benzoesäure-methylester | 162 |
| 97 | 2′-Hydroxy-4′-methyl-2-methylsulfinyl-6′-morpholino-acetophenon | 163 |
| 100 | 6-Methyl-2-methylthio-4-morpholino-3-oxo-benzoxol | 164 |
| 105 | 4-Hydroxy-6-methyl-3-oxo-1-phenyl-benzodiazol | 165 |
| 106 | 4-Methoxy-2,6-dimethyl-3-oxo-1-phenyl-benzodiazol | 166 |

# Theoretischer Teil

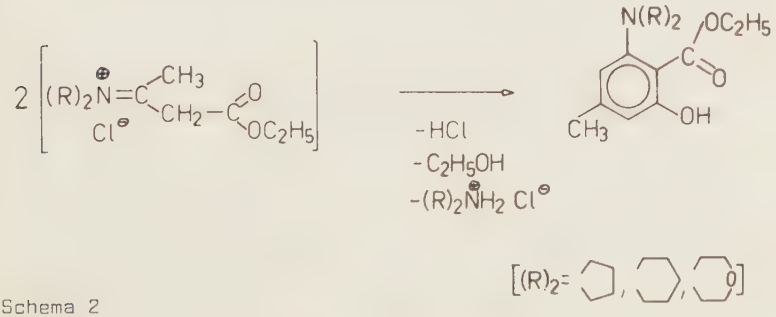
## 1. Einleitung

Schon 1887 beschrieb Collie [1,2] zwei isomere Pyridonderivate, die beim trockenen Erhitzen von β-Amino-crotonsäureethylesterhydrochlorid durch intermolekulare Kondensation entstehen (Schema 1).



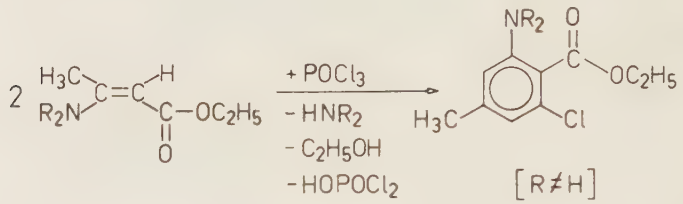

Schema 1

Die Iminiumchloride N-alkylierter β-Amino-crotonsäureethylester cyclisieren nicht über den Stickstoff, sondern es entstehen, wie Böhme, Martin und Matusch [3] fanden, unter Selbstkondensation 6-Amino-4-methyl-salicylsäureethylester (Schema 2).




Schema 2

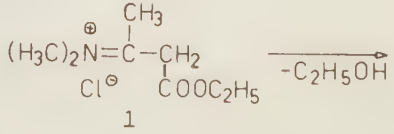
Läßt man schließlich N,N-Dialkylamino-crotonsäureethylester mit Phosphoroxidchlorid reagieren [4], so erhält man, wie kürzlich gezeigt wurde, in guten Ausbeuten N,N-Dialkyl-anthranilsäure-derivate (Schema 3).



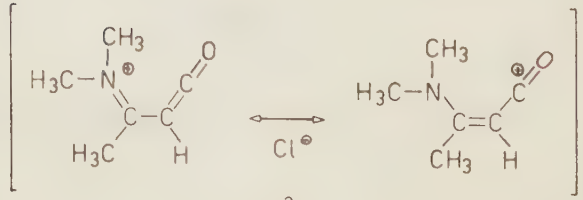

Schema 3

Als einige der von mir hergestellten 6-Amino-4-methyl-salicyl-säuremethylester auf ihre pharmakologische Wirksamkeit getestet wurden, ergaben Literatur-Recherchen, daß bereits die auf ähnlichem Wege dargestellten Ethylester der entsprechenden Anilin-, Morpholin- und Piperidinderivate von einem russischen Arbeitskreis [5,6] beschrieben worden sind.

Den Reaktionsmechanismus, der von den russischen Autoren lediglich als eine Reaktion zwischen Enamin-Grenzstrukturen formuliert wurde, hat Grätzel von Grätz [7] näher untersucht. Hiernach wird als erstes eine Ethanolabspaltung aus dem Iminiumsalz 1 postuliert, wobei ein mesomeriestabilisiertes Keten 2 entsteht.

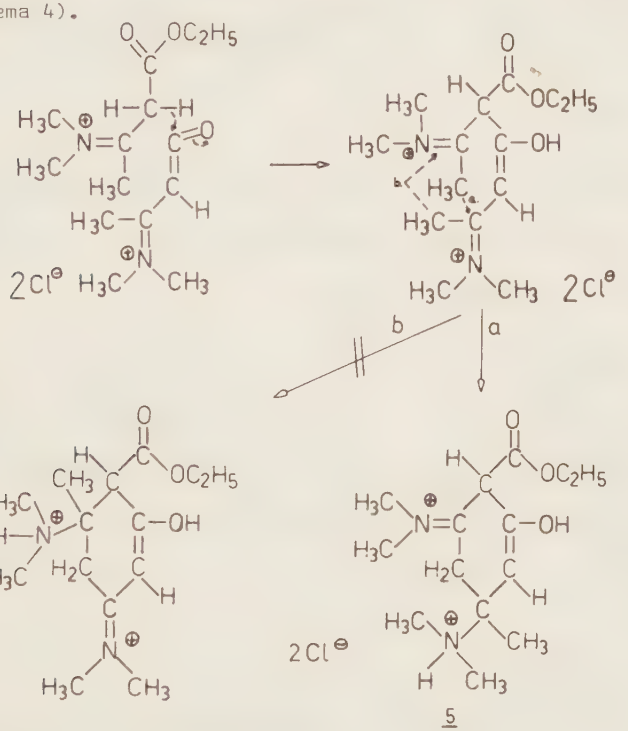



1




2

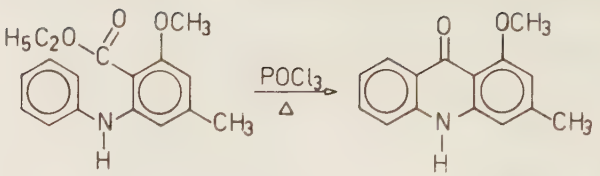
Das Zwischenprodukt 2 soll sich im zweiten Schritt in einer Additionsreaktion mit einem weiteren Salzmolekül umsetzen (Schema 4).




5

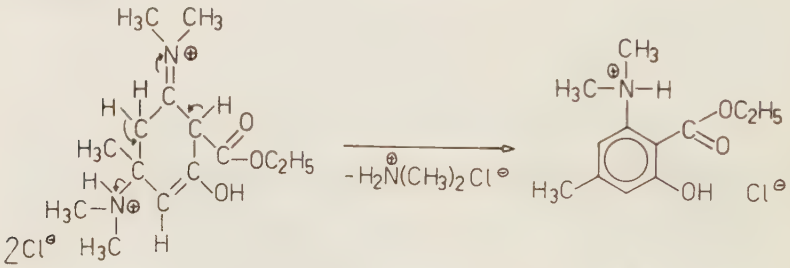
Schema 4

Für die Ringschlußreaktion durch Addition einer Methylgruppe an eine C-N-Doppelbindung bestehen zwei Möglichkeiten a und b. Variante b kann ausgeschlossen werden, da Zaitsev, Shestaeva und Zagorevskii [5] die ortho-Stellung des Amins zur Estercarbonylgruppe nachgewiesen haben. Sie erhitzten 6-Anilino-2-methoxy-4-methyl-benzoesäureethylester (3) mit Phosphoroxidchlorid und erhielten das substituierte Acridon 4.



3 4

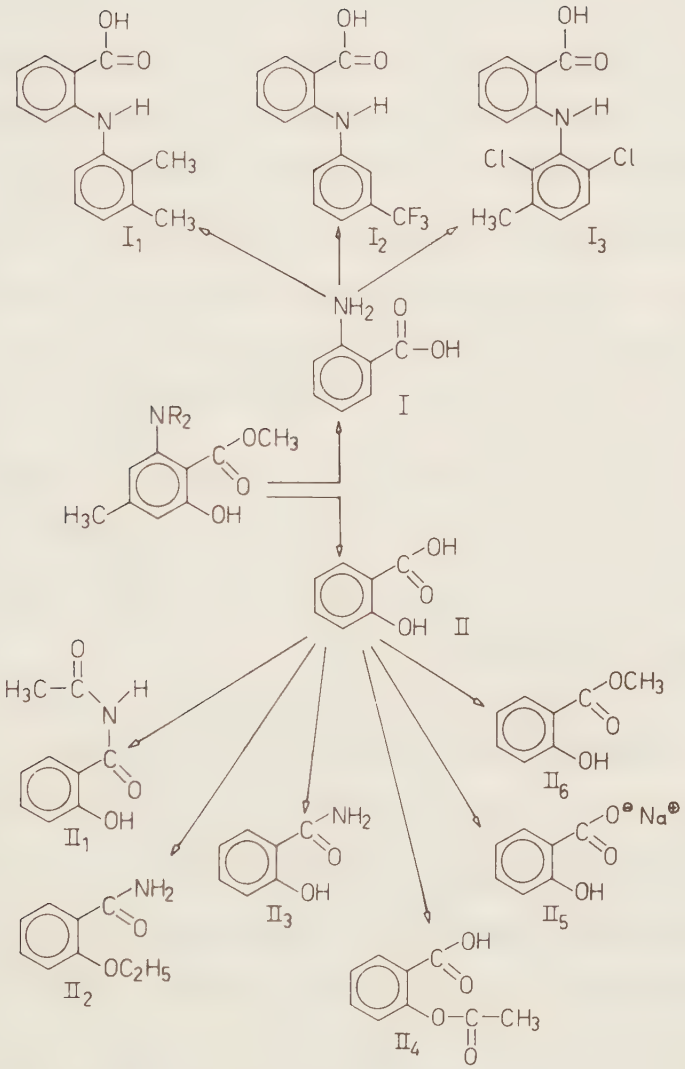
Die Reaktion muß also nach a verlaufen, wobei sich das Zwischenprodukt 5 unter Abspaltung von Dimethylammoniumchlorid zu 6 durch Aromatisierung stabilisiert.



5 6

Die 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester sind Abkömmlinge der Salicylsäure einerseits und der Anthranilsäure andererseits. Beide aromatischen Carbonsäuren bzw. Derivate davon haben vielfach pharmazeutisches Interesse gefunden (Schema 5).

Die Mefenaminsäure $I_1$ ist hinsichtlich ihrer analgetischen und antiphlogistischen Wirkung mit Aminophenazon zu vergleichen und wird vorwiegend als Analgetikum eingesetzt. Keine analgetischen Eigenschaften zeigen $I_2$ und $I_3$. Ihre antiphlogistische Wirkung ist jedoch stärker als die der Mefenaminsäure, und so finden sie als Antirheumatika Verwendung [8].


OH
C=O
N
H
CH3
CH3
I1
CF3
I2
Cl
Cl
H3C
I3
NH2
O
C–OH
I
NR2
OCH3
H3C
OH
OH
II
O
H3C–C
II1
II6
II3
II2
II4
O⊖ Na⊕
II5

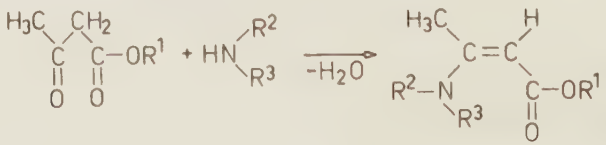
Schema 5

Die freie Salicylsäure II zeigt eine zu große Reizwirkung auf die Magenschleimhaut, so daß sich ihre Anwendung auf den äußerlichen Gebrauch beschränkt. Sie weist hier auf Grund ihrer bakteriziden und fungiziden Eigenschaften und ihrer keratolytischen Wirkung gute Erfolge auf. Gleichfalls äußerlich, und zwar bei Muskelrheumatismus, findet ihr Methylester Verwendung. Während das Natriumsalicylat lediglich bei akutem Gelenkrheumatismus und als Desinfektionsmittel der Harnwege verabfolgt wird, sind die Derivate $II_1$ bis $II_4$ wegen ihrer guten analgetischen und z.T. sedativen Wirkung in zahlreichen kombinierten Schmerzmitteln und auch in Schlafmitteln zu finden.

So war es von Interesse, die Darstellung weiterer 6-Amino-4-methyl-salicylsäurederivate zu versuchen, ihre chemischen Eigenschaften durch Umsetzungen mit verschiedenen Reagenzien zu beschreiben und die entstehenden Produkte auf pharmakologische Wirkungen prüfen zu lassen.

## 2. Darstellung einiger 3-Amino-crotonsäuremethylester

Die bei der Synthese der aromatischen Aminosäuren benötigten Enamine gewann ich nach der Methode von Knoevenagel [9], indem ich die benzolische Lösung äquimolarer Mengen Amin und Acetessigsäuremethylester solange unter Rückfluß erhitzte, bis die entsprechende Menge Wasser abgeschieden worden war (Schema 6).



Schema 6

Die Umsetzung ist $^1$H-NMR-spektroskopisch leicht zu verfolgen. Für das Singulett der Methylenprotonen bei 3,50 ppm (Integralverhältnis zur Methylgruppe = 2:3) des Acetessigsäuremethylesters erscheint im $^1$H-NMR-Spektrum (Abb. 1) des Endproduktes 15 bei 4,39 ppm ein Singulett für das Vinylproton (Integralverhältnis zur Methylgruppe = 1:3).

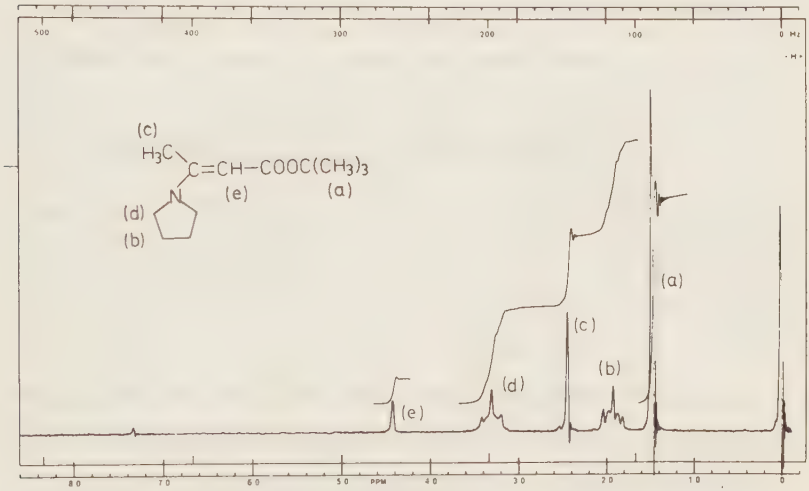



Abb. 1 : $^1$H-NMR-Spektrum von 15 in $CDCl_3$

Von den in der Tabelle Tab. 1 aufgeführten Enaminen sind meines Wissens nur 7, 8 und 9 bisher beschrieben, während 10, 11 und 12 kürzlich als Ausgangssubstanzen für weitere Umsetzungen erwähnt worden sind [10].

---

7 : P. C. Anderson, B. Staskun, J. Org. Chem. 30, 3033 (1965)

8 : M. Conrad, L. Limpach, Ber. Deut. Chem. Ges. 21, 1965 (1888)

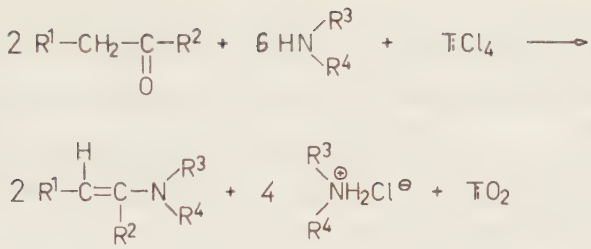
9 : H. Weingarten, M. G. Miles, J. Org. Chem. 33, 1506 (1968)

| Nr. | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | Fp/Kp ( $^oC$) | Ausb.(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 7 | $-CH_3$ | -H | $-(n)C_3H_7$ | 46 / 0,01 Torr | 70 |
| 8 | $-CH_3$ | -H | -Ph | 46 | 90 |
| 9 | $-CH_3$ | $-CH_3$ | $-CH_3$ | 61 / 0,1 Torr | 60 |
| 10 | $-CH_3$ | $-CH_2-(CH_2)_2CH_2-$ | | 69 | 80 |
| 11 | $-CH_3$ | $-CH_2-(CH_2)_3CH_2-$ | | 79-81 /0,1 Torr | 65 |
| 12 | $-CH_3$ | $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ | | 105-7 /0,05 Torr | 65 |
| 13 | $-CH_3$ | $-CH_2-CH_2-NCH_3/CH_2-CH_2-$ | | 95 / 0,01 Torr | 55 |
| 14 | $-CH_3$ | $-CH_3$ | $-CH_2-Ph$ | 118 / 0,01 Torr | 65 |
| 15 | $-C(CH_3)_3$ | $-CH_2-(CH_2)_2CH_2-$ | | 106 | 80 |

Tab. 1

Zu keinem Erfolg führte diese Arbeitsvorschrift bei der Umsetzung von N-Methylanilin mit Acetessigsäuremethylester und von Pyrrolidin mit Acetessigsäurephenylester.

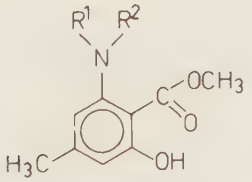
So versuchte ich, durch Katalysatorzusatz zu den gewünschten Produkten zu kommen und fand als geeignet Titantetrachlorid beschrieben, das neben der eigentlichen katalytischen Wirkung durch Polarisierung der Carbonylbindung noch das Reaktionswasser aufnehmen kann [11]. Ahlbrecht und Rauchschwalbe [12] hatten Titantetrachlorid mit Erfolg zur Enaminsynthese aus Carbonylverbindung und Ammoniak eingesetzt. Ich arbeitete nach der Vorschrift von White und Weingarten [13], der folgende allgemeine Umsetzungsgleichung zugrunde liegt:



Aber auch diese Versuche führten nicht zum Erfolg.

2.1. Umsetzungen von Enaminen mit Trifluoressigsäure

Nach viertägigem Rühren einer Mischung äquimolarer Mengen 3-Amino-crotonsäuremethylester und Trifluoressigsäure bei 40 bis 45° C führte die Neutralisation der Lösung in den meisten Fällen zu den gewünschten 6-Amino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylestern (Tab. 2), die im folgenden als Salicylsäurederivate bezeichnet werden. Keine Aromatisierung konnte ich bei der Umsetzung von N-Methyl-benzylamino-crotonsäuremethylester (14) und 3-Pyrrolidino-crotonsäuretertiärbutylester (15) mit Trifluoressigsäure erzielen.



| Nr. | $R^1$ | $R^2$ | Fp ( °C ) | Ausb.(%) |
|---|---|---|---|---|
| 16 | -H | $-(n)C_3H_7$ | 77 | 42 |
| 17 | -H | $-C_6H_5$ | 88 | 35 |
| 18 | $-CH_3$ | $-CH_3$ | Kp=80-82/0,01 Torr | 70 |
| 19 | $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$ | | 72 | 52 |
| 20 | $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$ | | 74 | 45 |
| 21 | $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ | | 116 | 63 |
| 22 | $-CH_2-CH_2-NCH_3/-CH_2-CH_2-$ | | 109 | 8 |

Tab. 2

Da bei den Untersuchungen auf das reaktive Verhalten der Aminosalicylsäurederivate häufig der 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (21) zu Reaktionen eingesetzt wurde, sollen die spektralen Daten dieser Verbindungsklasse am Beispiel von 21 erläutert werden.

Im IR-Spektrum ist eine durch die ortho-ständige OH-Gruppe (intramolekulare Wasserstoffbrücke) stark zu niedrigen Frequenzen verschobene Estercarbonylschwingung bei 1645 $cm^{-1}$ zu erkennen (Abb. 2).

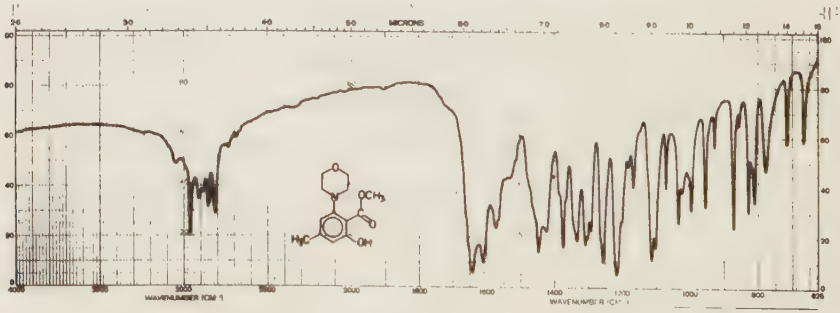



Abb. 2 : IR-Spektrum von 21 (KBr)

Für das Signal der Methylgruppe (Protonen a) ist im gedehnten $^1$H-NMR-Spektrum [x)] durch Kopplung mit den Aromatenprotonen (e) eine Triplett-Feinstruktur (J=0,7 Hz) zu sehen. Ebenso wird in Entkopplungsexperimenten gezeigt, daß die Protonen an C-3 und C-5 ein AB-System (J=1,6 Hz) mit Zentrum bei 6,35 ppm ergeben. Der A-Teil (6,45 ppm) wird wohl dem Proton an C-5 zugeordnet werden können, da das Signal des B-Teils (6,25 ppm) eine größere Halbwertsbreite aufweist, die aus nicht aufgelöster Kopplung mit dem phenolischen Proton resultiert. Jede Linie der beiden Dubletts wird durch Kopplung mit den $CH_3$-Protonen zu einem Quartett (J=0,7 Hz) aufgespalten, so daß durch Überlappung die beiden Multipletts entstehen (Abb. 3a, 3b).

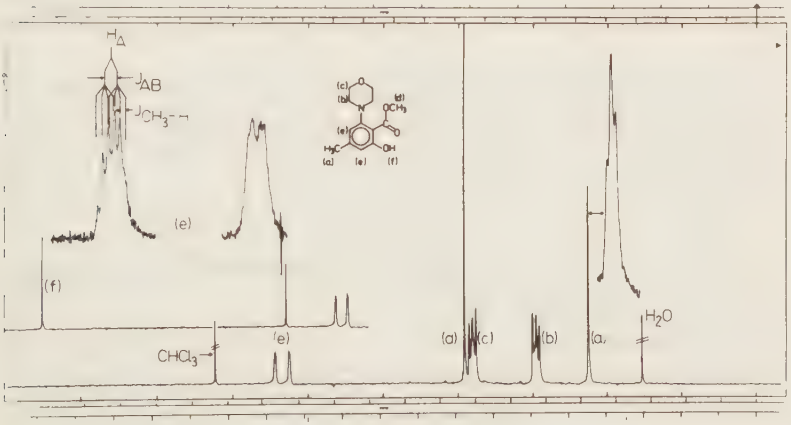



Abb. 3a : $^1$H-NMR-Spektrum von 21 in $CDCl_3$; 1200 Hz Aufnahme (Das Chloroformsignal bei 7,24 ppm diente als Eichpeak)

x) Herrn Dr. R. Matusch sei für die sorgfältige Aufnahme der beiden Spektren gedankt (XL-100 der Fa. Varian).

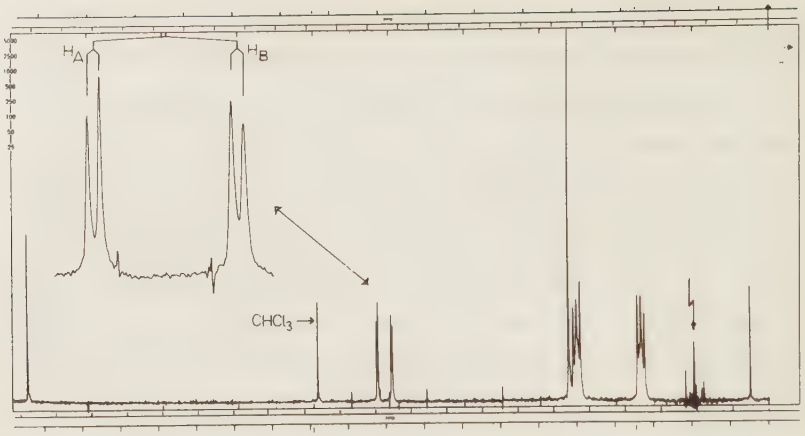


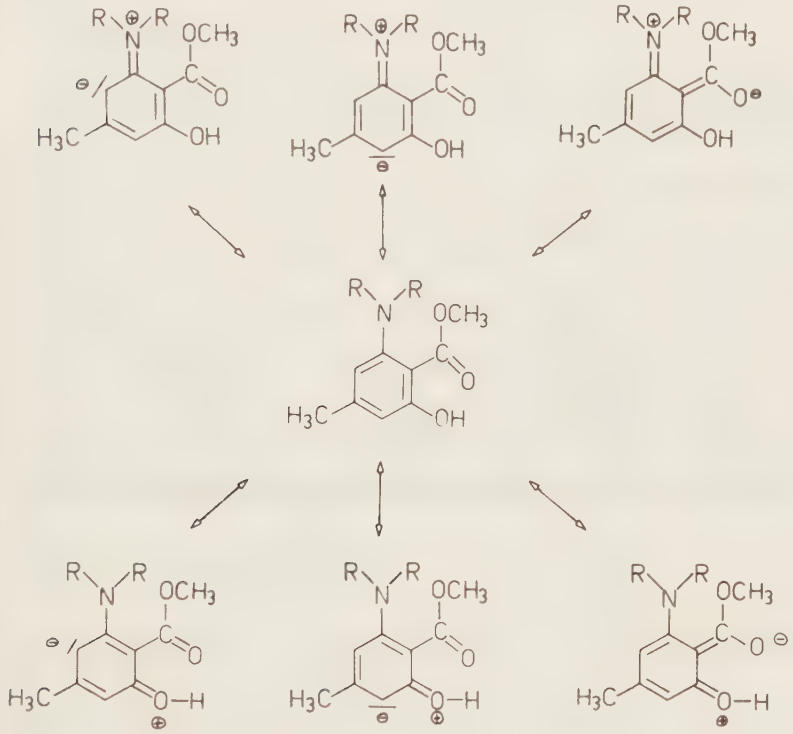

Abb. 3b : $^1$H-NMR-Spektrum von 21 in $CDCl_3$; 1000 Hz Aufnahme (Aryl-$CH_3$-entkoppelte Signale von 3-H und 5-H gedehnt)

Die Prüfungen von 16, 17 und 19 auf analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung sowie auf Beeinflussung des Cardiazolkrampfes verliefen negativ.

## 3. Elektrophile Substitutionsreaktionen verschiedener 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester

An C-3 und C-5 des Aromaten sollte eine erhöhte Elektronendichte zu erwarten sein, da der +M-Effekt der Amino-Gruppe den der zu ihr meta-ständigen Hydroxyl-Gruppe verstärkt. Die jeweiligen Induktions-Effekte sind bei diesen funktionellen Gruppen kleiner als die Mesomerie-Effekte (Schema 7). Die Basizität des Aromaten an diesen Stellen wird durch die Estercarbonylgruppe nicht geschwächt, da diese einen Elektronenzug aufweist (-M-

Effekt und -I-Effekt), der einen elektrophilen Angriff in jeweils meta-Stellung nicht desaktiviert.



Schema 7

Es sollte also mit in 3- oder 5-Stellung monosubstituierten Produkten oder auch deren Mischung neben eventuell persubstituierten Aromaten gerechnet werden.

Da der Angriffsort bei Monosubstitution $^{13}$C-NMR-spektroskopisch bestimmt wurde, soll zunächst auf die $^{13}$C-NMR-Spektren der noch nicht weiter substituierten Verbindung 21 eingegangen werden, um die Lage und Signalmuster der C-3- und C-5-Kohlenstoffe kennenzulernen.

3.1. Analyse der $^{13}$C-NMR-Spektren von 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (21)

Die $sp^3$-Kohlenstoffe können eindeutig nach der chemischen Verschiebung zugeordnet werden. Hierbei erscheint der Kohlenstoff der beiden O-$CH_2$-Gruppen bei tieferem Feld als der der N-$CH_2$-Gruppen (67,03 bzw. 53,57 ppm). Sie sind je zu einem Triplett aufgespalten ($^1J_{OCH_2}$=145 Hz; $^1J_{NCH_2}$=135 Hz). Der O-$CH_3$-Kohlenstoff kommt bei nur wenig höherem Feld (52,06 ppm) als der der N-$CH_2$-Gruppen, aber bei weitaus tieferem als der Kohlenstoff der C-4-Methylgruppe (22,01 ppm). Die beiden Signale sind zu je einem Quartett aufgespalten ($^1J_{OCH_3}$=150 Hz; $^1J_{CCH_3}$=125 Hz; Abb. 4 u. 5).

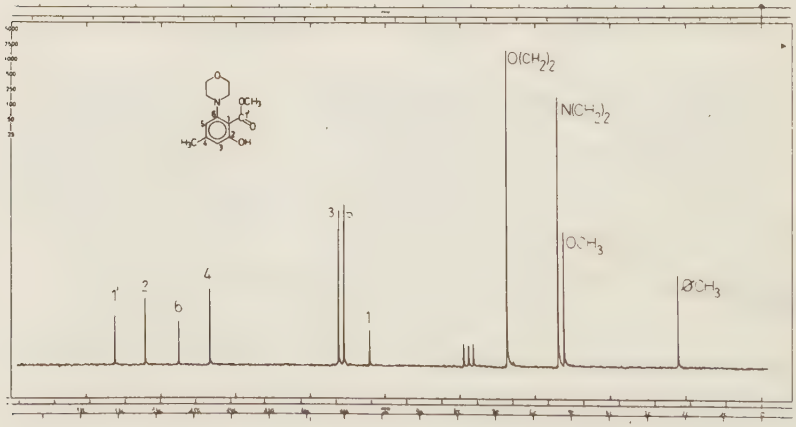



Abb. 4 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 21 in $CDCl_3$, $^1$H-entkoppelt (Die mittlere Linie des Lösungsmittelsignals bei 77,27 ppm diente bei sämtlichen $^{13}$C-NMR-Aufnahmen als Eichpeak.)

Den $sp^2$-Kohlenstoff der Estercarbonylgruppe erkennt man an seiner Tieffeldlage (171,4 ppm), die mit Literaturwerten übereinstimmt [14]. Außerdem ist er im gekoppelten Spektrum ein Quar-

tett ($^3J_{COCH_3}$=4,0 Hz), bei dem jede Linie durch die beiden Phenylprotonen in 3- und 5-Stellung andeutungsweise in Tripletts aufgespalten wird.

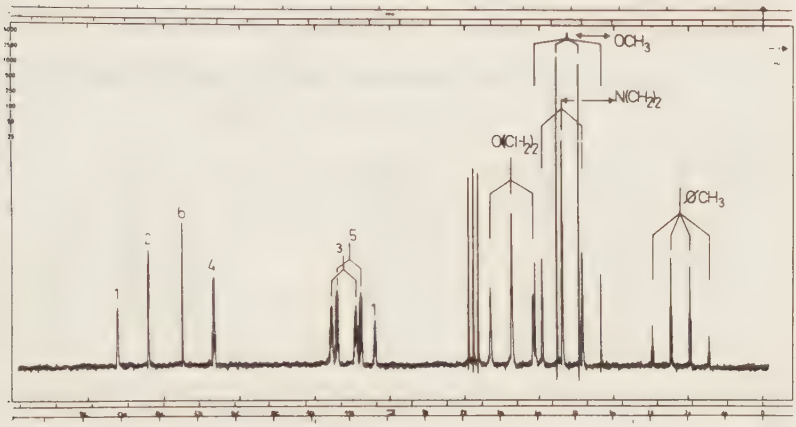



Abb. 5 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 21 in $CDCl_3$, $^1$H-gekoppelt

C-2 ist quartär (163,28 ppm) und koppelt mit dem benachbarten Proton an C-3 zu einem Dublett von 2,2 Hz. Durch weitere Kopplung mit dem OH-Proton ($^2$J=4,5 Hz) erhält man aus diesem Dublett zwei Dubletts. Letztere Kopplung wird beim Austausch gegen Deuterium aufgehoben.

Als nächstes absorbiert C-6 (154,30 ppm), das durch Kopplung mit den $N(CH_2)_2$-Protonen und mit 5-H und 3-H ein Signal mit großer Halbwertsbreite gibt.

C-4 (146,03 ppm) erscheint durch Kopplung mit der daranhängenden $CH_3$-Gruppe als Quartett ($^2$J=5,5 Hz), wobei jede Linie zu einem Dublett ($^4$J=1,2 Hz) durch Kopplung mit dem OH-Proton aufspaltet. Letztere entfällt durch H-D-Austausch.

Der bei höchstem Feld (103,58 ppm) erscheinende $sp^2$-Kohlenstoff C-1 zeigt im gekoppelten Spektrum ein Quartett ($^3J_{3-H} = {}^3J_{5-H} = {}^3J_{OH}$ =5,0 Hz), das durch Austausch von -OH gegen -OD in ein Triplett übergeht. Derartige vicinale Kopplungskonstanten sind bei Phenolen in der Literatur [15] bereits beschrieben (Abb. 6 u. 7).

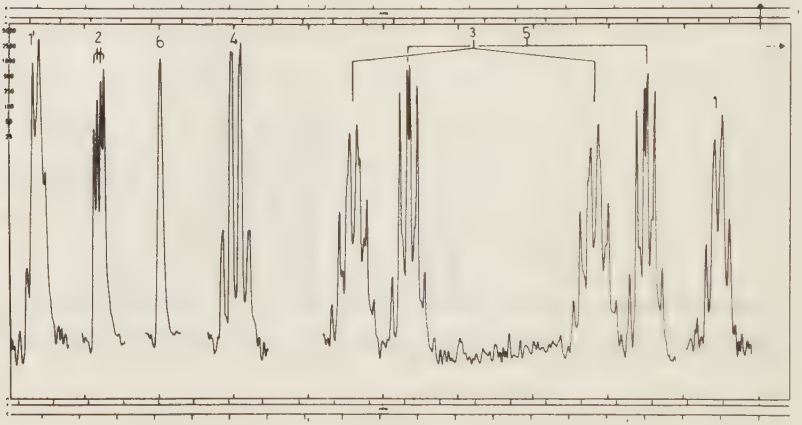



Abb. 6 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 21 in $CDCl_3$, gedehnt (d.h. auch im folgenden: Zusammenstellung von 500 Hz Dehnungen einiger Einzelsignale), $^1$H-gekoppelt

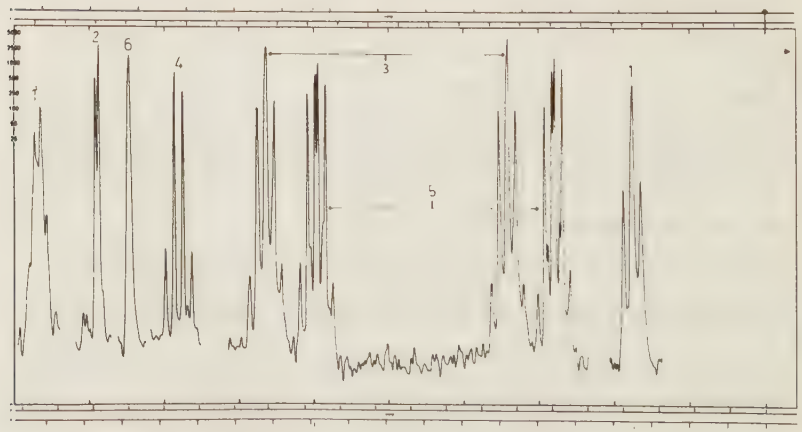
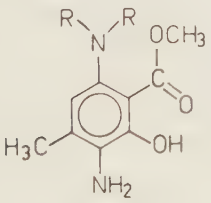



Abb. 7 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 21 nach Deuterierung der OH-Gruppe in $CDCl_3$, $^1$H-gekoppelt, gedehnt

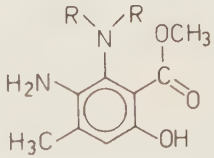
Bei 111,9 ppm und 110,5 ppm erscheinen die beiden Aromatenkohlenstoffe, die ein Wasserstoff direkt gebunden haben, also C-3 und C-5. Man erkennt sie im gekoppelten Spektrum an den direkten, großen Kopplungskonstanten von $^1J_{HC-3}$=163 Hz bzw. $^1J_{HC-5}$ =160 Hz. Dabei gehen die zu tieferem Feld liegenden annähernden Sextetts des großen Dubletts (zufälligerweise sind die Kopplungskonstanten der Protonen der OH-Gruppe, der C-4-$CH_3$-Gruppe und des 5-H ungefähr gleich, so daß, wie in der Abbildung ersichtlich, das annähernde Sextett entsteht) bei Deuterierung der OH-Gruppe in ein Quintett über. An den zu höherem Feld liegenden Multipletts des großen Dubletts ändert sich durch die Deuterierung nichts. Daraus muß das tieffeldliegendere Signal eindeutig C-3 und das hochfeldliegendere Signal C-5 zugeschrieben werden.

## 3.2. Einführung weiterer Aminogruppen

Der formale Austausch des Wasserstoffatoms an C-3 bzw. an C-5 der 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester gegen eine Aminogruppe führt zu einem p-Phenylendiamin- 23 bzw. o-Phenylendiaminderivat 24.




23




24

Während o-Phenylendiamin lediglich für weitere Synthesen verwendet wird, dient das p-Produkt zum Färben von Pelzen. Die Anwendung als Haarfärbemittel für Menschen ist verboten, da häufige Berührung mit der Substanz zu Erythemen, Oedemen der Haut und Schleimhaut und asthmatischen Anfällen führen kann [16].

Daß die Einführung einer Aminogruppe dennoch von pharmazeutischem Interesse ist, liegt an der Struktur der Substanz 24, die man auch als substituiertes p-Amino-phenolderivat bezeichnen könnte. N-Acetyl-p-amino-phenol, Paracetamol, hat gute analgetische und antipyretische Eigenschaften und ist in vielen Kombinationspräparaten zu finden.

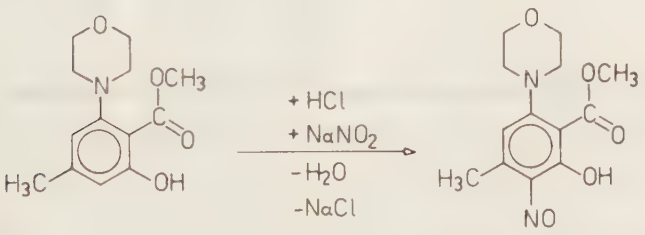
Aminogruppen werden im Allgemeinen durch Reduktion der Nitroso- bzw. der Nitroverbindungen in den Aromaten eingeführt, so daß zunächst die Nitrosierung und Nitrierung verschiedener 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester untersucht wurde.

### 3.2.1. Nitrosierungsreaktionen

Dieser schon lange bekannte Reaktionstyp stellt eine elektrophile Substitution dar, bei der ein Proton durch das Nitrosylkation ersetzt wird. So ist bei der Reaktion mit einem tertiären Amin der Salicylsäurederivate bevorzugt ein Angriff am Aromaten zum Mono- oder Dinitrosoprodukt zu erwarten. Bei den sekundären Alkyl-aryl- und den Diaryl-aminoverbindungen sind N-Nitrosaminbildungen anzunehmen.

3.2.1.1. Nitrosierung von 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäure-methylester (21)

Die unter Eiskühlung vorgenommene Umsetzung von 21 mit Natriumnitrit in salzsaurer, ethanolischer Lösung führte auch bei großem Überschuß an Reagenz lediglich zum Mononitrosoprodukt 25, wie aus den Werten der Elementaranalyse zu entnehmen war. Dabei ist sowohl die Substitution in 3- als auch in 5-Stellung möglich.




21 25

Da selbst bei Reagenzüberschuß nur eine Monosubstitution eintritt, ist anzunehmen, daß die Nitrosierung wegen sterischer Hinderung (Morpholinring an C-6) nicht am Kohlenstoff C-5 sondern in Position 3 stattgefunden hat. Außerdem wird das wasserstoffverbrückte OH-Signal um knapp 8 ppm bis 18,8 ppm, verglichen mit der Ausgangssubstanz, zu tiefem Feld verschoben. Aber auch diese auffallende Tieffeldverschiebung des wasserstoffverbrückten Protons im $^{1}$H-NMR-Spektrum erlaubt keine definitive Entscheidung, ob die Substitution in 3- oder 5-Stellung abgelaufen ist, da in beiden Fällen eine Tieffeldverschiebung des betreffenden Signals resultieren könnte.

Einen sicheren Hinweis auf die Substitution in 3-Stellung

liefern die gekoppelten $^{13}C$-NMR-Spektren der R-OH- und R-OD-Verbindungen (Abb. 9 u. 10).

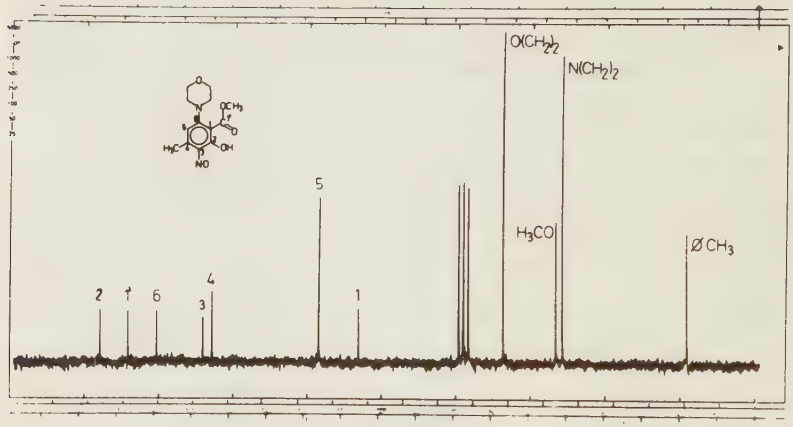



Abb. 8 : $^{13}C$-NMR-Spektrum von 25 in $CDCl_3$, $^{1}H$-entkoppelt

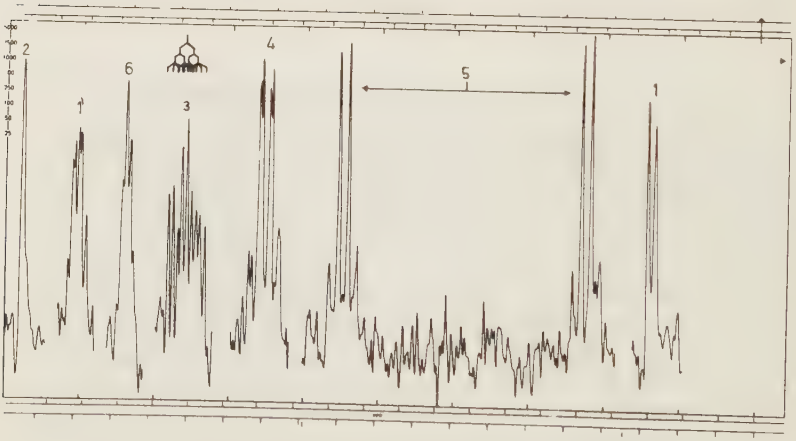



Abb. 9 : $^{13}C$-NMR-Spektrum von 25 in $CDCl_3$, $^{1}H$-gekoppelt, gedehnt

In beiden Fällen erscheint C-5 als Dublett ($^{1}J$=162 Hz, Kopplung mit 5-H), bei dem jedes Signal durch Kopplung mit der benachbarten

$CH_3$-Gruppe zu einem Quartett aufspaltet ($^3J$=6,3 Hz). Im Falle der 5-Substitution hätte bei der R-OH-Verbindung am C-3 eine zusätzliche Kopplung mit dem aciden Phenolproton stattfinden und so ein Quintett jeder Dublett-Linie resultieren müssen.

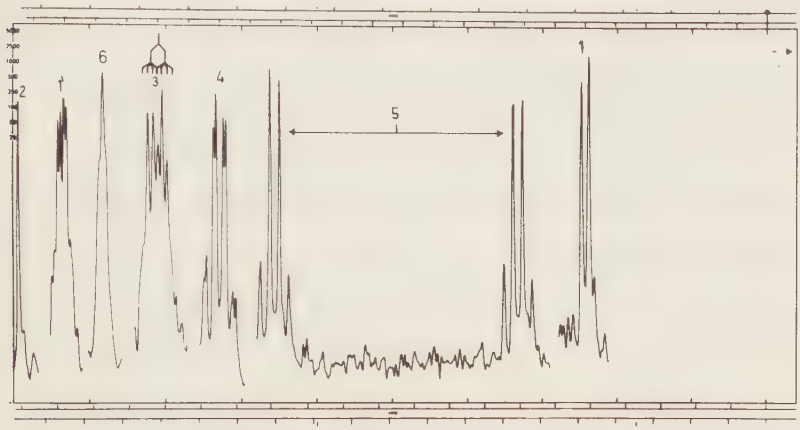


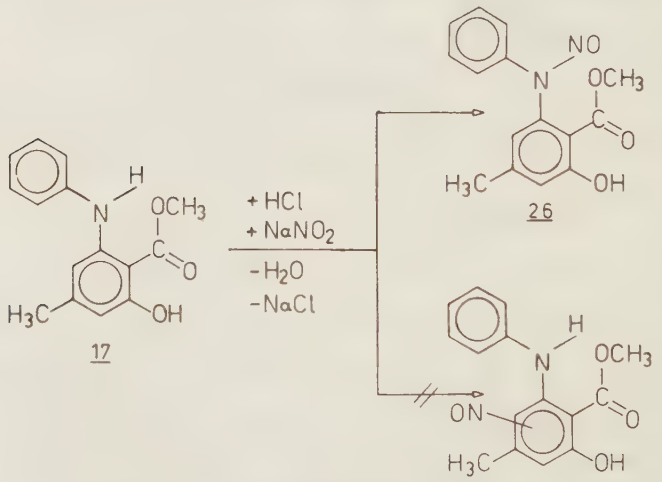

Abb. 10 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 25 nach Deuterierung der OH-Gruppe in $CDCl_3$, $^1$H-gekoppelt, gedehnt

Am C-3 beobachtet man jedoch bei der R-OD-Verbindung durch Kopplung mit 5-H eine Aufspaltung zum Dublett ($^3J$=9,0 Hz), wobei jede Linie durch die benachbarte $CH_3$-Gruppe wiederum zu einem Quartett ($^3J$=3,5 Hz) koppelt. Zusätzlich zu diesen beiden Kopplungen tritt bei der R-OH-Verbindung noch die Kopplung mit dem benachbarten -OH ($^3J$=6,0 Hz) auf, womit die Substitution in Position 3 sicher bewiesen ist.

Das Nitrosoprodukt 25 war im pharmakologischen Test ohne Wirkung auf Protozoen und Helminthen, sowie bei Mykosen.

3.2.1.2. Nitrosierung von 6-Anilino-4-methyl-salicylsäure-methylester (17)

Die Reaktion führte unter gleichen Bedingungen wie unter 3.2.1.1. in 75-prozentiger Ausbeute zum N-Nitrosanilinderivat 26. Da die Basizität am Stickstoff durch Delokalisation des freien Elektronenpaares auf beide Benzolkerne abgeschwächt ist, und der elektrophile Angriff trotzdem nicht am Aromaten stattfindet, stellt die kinetisch günstigere Reaktion die N-Nitrosanilinbildung dar, zumal auch bei Nitritüberschuß kein C-nitrosiertes Produkt zu erhalten war.




Das IR-Spektrum von 26 (Abb. 11) zeigt keine Bande für eine NH-Valenzschwingung (für 17 scharfes Signal bei 3420 $cm^{-1}$) dafür bei 1435 $cm^{-1}$ ein ausgeprägtes Signal für eine N-NO-Valenzschwingung.

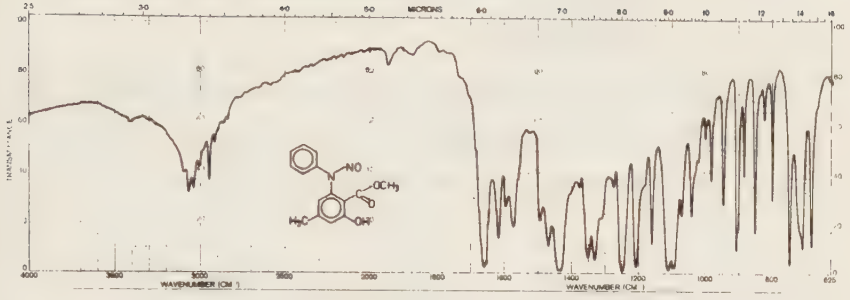


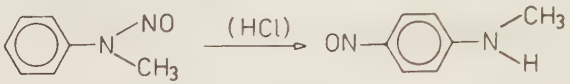

Abb. 11 : IR-Spektrum von 26 (KBr)

Durch die Signale im $^1$H-NMR-Spektrum von 26 bei 6,43 und 7,04 ppm für die beiden Aromatenprotonen ist eine Kernnitrosierung auszuschließen, zumal der NH-Peak von 17 um 8,38 ppm fehlt (Abb. 12).

Abb. 12 : $^1$H-NMR-Spektrum von 26 in $CDCl_3$

3.2.1.2.1. Überführung des N-Nitrosanilinderivates 26 in ein C-Nitrosoprodukt

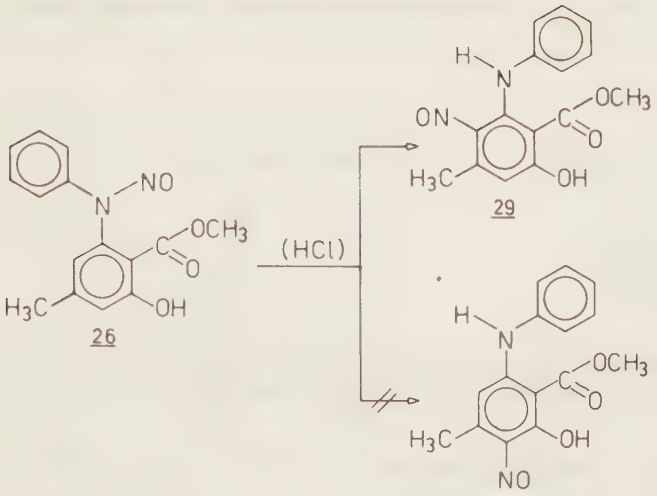
Die Einwirkung von Chlorwasserstoff auf sekundäre aromatische N-Nitrosamine, z.B. 27, führt zu einem Stellungswechsel der NO-Gruppe, und man erhält eine C-Nitrosoverbindung 28.




27 28

Diese Reaktion, nach ihren Entdeckern [17, 18] als Fischer-Hepp-Umlagerung bezeichnet, verläuft intermolekular, wie z.B. aus der Nitrosierung dem Reaktionsgemisch zugesetzter Aniline gezeigt wurde [19]. Die N-Nitrosogruppe wird durch den Chlorwasserstoff als Nitrosylchlorid abgespalten, das dann den Aromaten des gleichen oder auch den eines anderen Moleküls nitrosieren kann. Dieser Angriff erfolgt bei Benzolderivaten in p-Stellung [17].

Die Reaktion einer etherischen Lösung des 4-Methyl-6-N-nitrosanilino-salicylsäuremethylesters (26) mit Chlorwasserstoff-gesättigtem Methanol führte nach fünfstündigem Rühren bei Raumtemperatur und anschließender Neutralisation zur "umgelagerten" Verbindung 29.




Wie schon beim Mononitrosoprodukt des Morpholinderivates zeigt auch das $^1$H-NMR-Spektrum von 29 nur noch ein Aromatenproton (6,32 ppm, Multiplett). Ebenso ist das wasserstoffverbrückte OH-Signal extrem zu tiefem Feld verschoben, hier um gut 8 ppm auf 18,95 ppm (Abb. 13). Da aber das gedehnte Signal des Aromatenprotons neben der Quartettaufspaltung (Kopplung mit der C-4-$CH_3$-Gruppe, J=1,2 Hz) eine kleinere, zweite Kopplung von 0,3 Hz zeigt, die sich durch die benachbarte OH-Gruppe ergibt, ist zu vermuten, daß die Nitrosogruppe an Position 5 haftet. Die Aufspaltung des OH-Signals durch Kopplung mit dem Aromatenproton zum Dublett konnte im gedehnten Spektrum nicht scharf genug erhalten werden, so daß die Struktur von 29 $^1$H-NMR-spektroskopisch nicht sicher belegt ist.

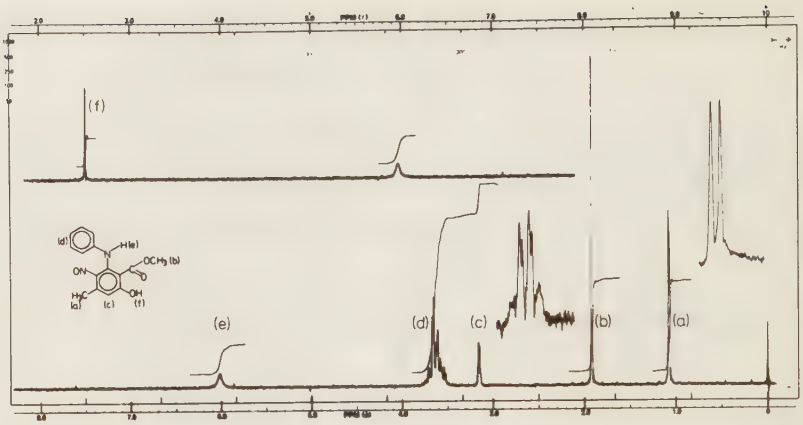



Abb. 13 : $^{1}$H-NMR-Spektrum von 29 in $CDCl_3$, Signale a und c zusätzlich gedehnt; 1000 Hz Aufnahme (1 ppm ≙ 2 ppm)

Den endgültigen Beweis aber lieferten die Ergebnisse der $^{13}$C-NMR-Spektren. Man erkennt die 5-Stellung der NO-Gruppe am Dublett des C-3-Kohlenstoffs, dessen beide Linien in der deuterierten Verbindung zu Quartetts ($^{3}J$=6,3 Hz, Kopplung mit der $CH_3$-Gruppe an C-4) aufspalten, während bei der entsprechenden H-Verbindung das phenolische Proton zusätzlich koppelt; hier gibt jede Linie des Dubletts annähernd ein Quintett (Abb. 14), da die Kopplungskonstante von -OH nach C-3 praktisch gleich groß ist wie die der $CH_3$-Protonen an C-4. Weiterhin zeigt C-1 in der deuterierten Verbindung ein Dublett ($^{3}J$=5,5 Hz) durch Kopplung mit 3-H (Abb. 15). Jede Linie dieses Dubletts wird in der nicht deuterierten Verbindung durch Kopplung mit dem phenolischen Proton nochmals zu einem Dublett ($^{3}J$=3,5 Hz) aufgespalten. Die Kopplungen des Aminprotons und des 3-H-Protons auf C-5 sind praktisch gleich groß ($^{3}J$=9,0 Hz), so daß ein Triplett resultiert, bei dem jede Linie

durch die benachbarte $CH_3$-Gruppe noch zu einem Quartett ($^3J$=3,0 Hz) aufspaltet.

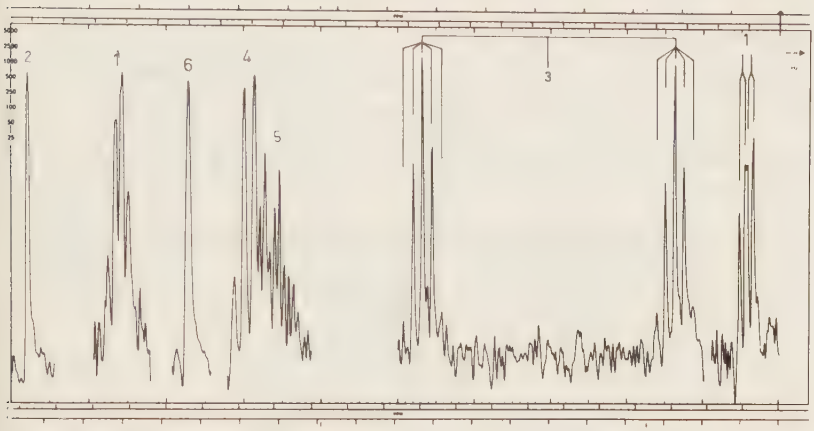



Abb. 14 : $^{13}C$-NMR-Spektrum von 29 in $CDCl_3$, $^1H$-gekoppelt, gedehnt

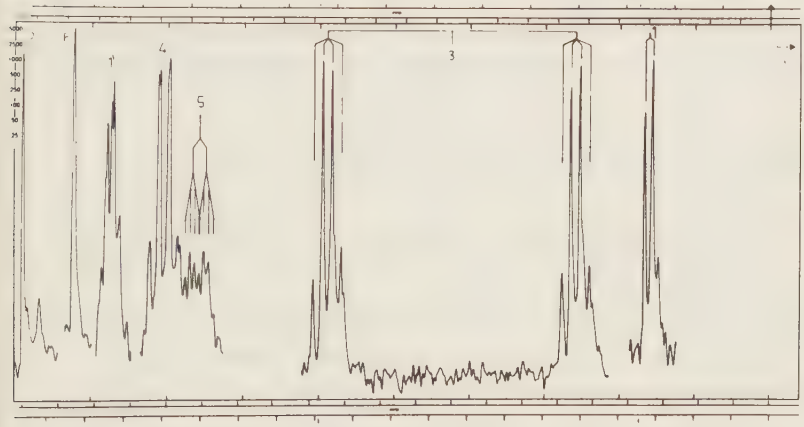



Abb. 15 : $^{13}C$-NMR-Spektrum von 29 nach Deuterierung der NH- und der OH-Gruppe in $CDCl_3$, $^1H$-gekoppelt, gedehnt

Eine Verwechslung der NH- und OH-Kopplung kann mit der nitrosierten n-Propylaminoverbindung 30 ausgeschlossen werden (unter 3.2.1.3. beschrieben), bei der es gelang, in der ersten Stufe der Deuterierung nur das N-H und in der zweiten Stufe zusätzlich das O-H auszutauschen. Die restliche Zuordnung ist im Spektrum (Abb. 16) angegeben und durch die komplette Analyse aller Kopplungskonstanten abgesichert.

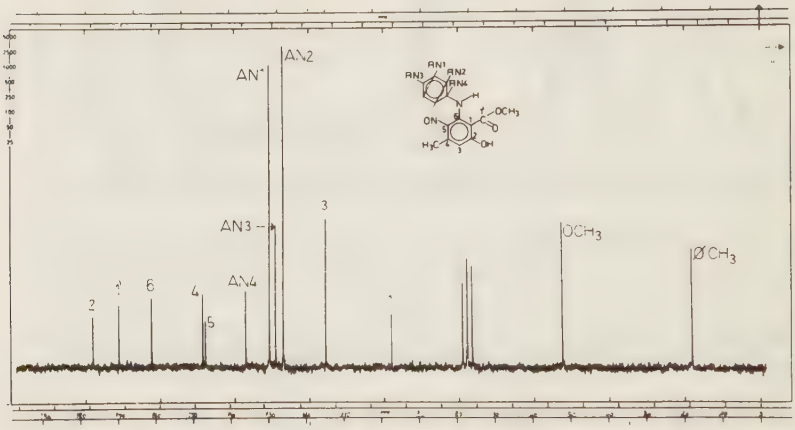
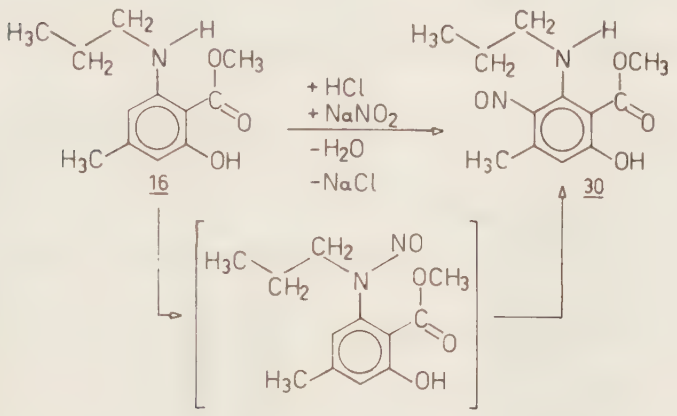



Abb. 16 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 29 in $CDCl_3$, $^{1}$H-entkoppelt

3.2.1.3. Nitrosierung eines N-Alkylamino-salicylsäurederivates

Hierzu setzte ich den 4-Methyl-6-n-propylamino-salicylsäuremethylester (16) den gleichen, wie vorlaufend beschriebenen Reaktionsbedingungen aus und erhielt nur C-nitrosiertes Produkt, wie eindeutig aus dem $^{1}$H-NMR-Spektrum hervorging. Es ist sehr wahrscheinlich, daß zuerst, wie allgemein unter diesen Bedingungen bei der Nitrosierung sekundärer Amine üblich, eine Nitrosamin-

bildung stattgefunden hat, der eine Fischer-Hepp-Umlagerung folgte und so zur isolierten, am Kern nitrosierten Verbindung 30 führte.




Auch hier erfolgt die Nitrosierung, wie schon beim umgelagerten Produkt 29 beschrieben, am Kohlenstoff C-5, was eindeutig an den $^{13}$C-NMR-Spektren zu erkennen ist (Abb. 17-20).

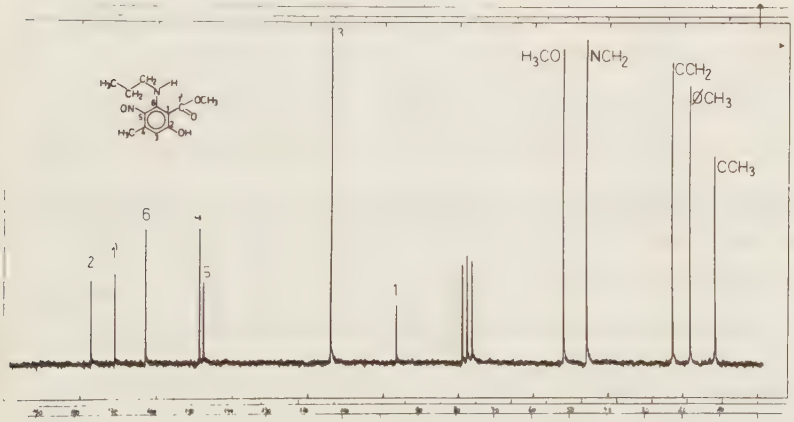



Abb. 17 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 30 in $CDCl_3$, $^{1}$H-entkoppelt

Ebenso sind auch hier neben den OH- die NH-Kopplungen zu erkennen. So spaltet C-5 in der H-Verbindung zu einem Triplett ($^3J$=9,0 Hz) auf, da die Kopplungen von 3-H und NH gleich groß sind (Abb. 18). Jede Linie dieses Signals wird durch weitere Kopplung mit der Aryl-$CH_3$-Gruppe zu einem Quartett aufgespalten ($^3J$=3,0 Hz).

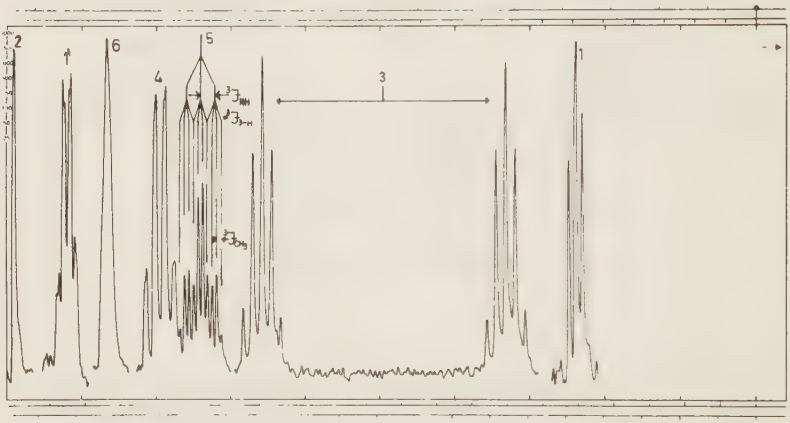



Abb. 18 : $^{13}C$-NMR-Spektrum von 30 in $CDCl_3$, $^1H$-gekoppelt, gedehnt

Die Deuterierung der Substanz führt nach etwa drei Stunden lediglich zu der N-D-Verbindung, da das NH-Proton leichter austauscht als das phenolische Proton (Abb. 19). Daher ist nur an C-5 eine Vereinfachung festzustellen, das durch Kopplung mit 3-H ein Dublett ($^3J$=9,0 Hz) ergibt, dessen beide Linien durch weitere Kopplung mit der Aryl-$CH_3$-Gruppe jeweils zu einem Quartett aufspalten ($^3J$=3,0 Hz). Da C-1 sowohl in der ND- als auch in der NH-Verbindung ein Triplett ($^3J_{3-H}=^3J_{OH}$=5,0 Hz) ergibt, koppelt das NH-Proton entweder über die Wasserstoffbrücke mit der NO-Gruppe auf C-5, oder es liegt eine Transkopplung vor.

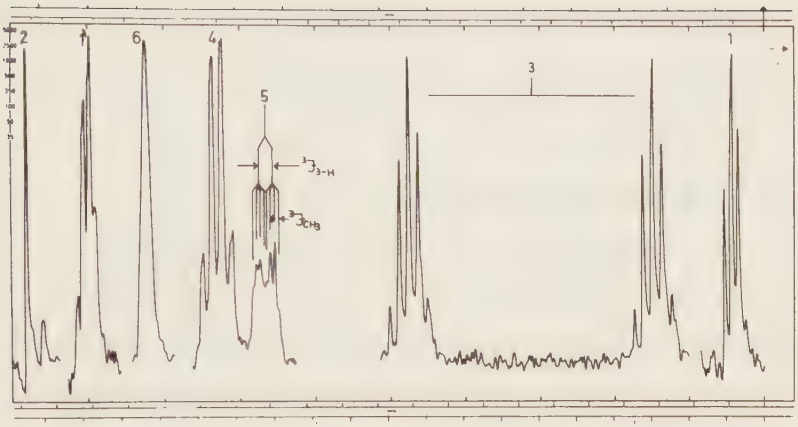



Abb. 19 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 30 nach Deuterierung (ND- und OH-Verbindung) in $CDCl_3$, $^1$H-gekoppelt , gedehnt

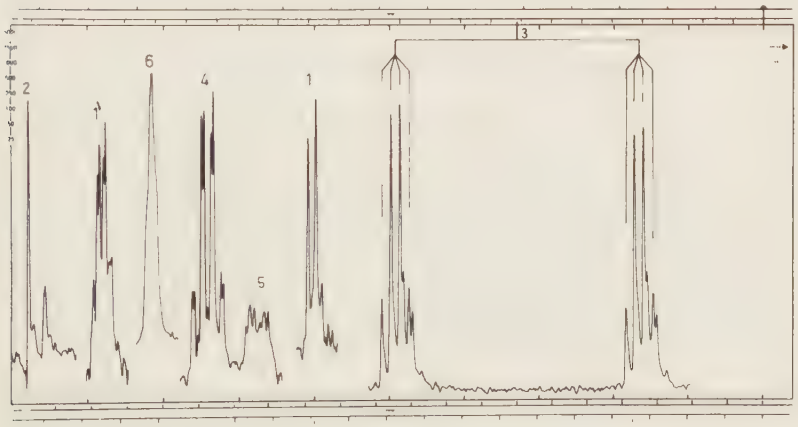



Abb. 20 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 30 nach Deuterierung (ND- und OD-Verbindung) in $CDCl_3$, $^1$H-gekoppelt, gedehnt

Die Quintettaufspaltung ($^3J_{CH_3}=^3J_{OH}=6{,}5$ Hz) des C-3-Dubletts ($^1J=164$ Hz) erfährt erst etwa drei Tage nach $D_2O$-Zugabe eine

Vereinfachung zum Quartett durch H-D-Austausch des Phenolprotons. Nun tritt C-1 als Dublett ($^3J_{3-H}$=5,0 Hz) auf, da die Kopplung des phenolischen Protons entfällt (Abb. 20).

### 3.2.2. Nitrierungsreaktionen

Bei der Nitrierung wirkt das Nitrylkation als elektrophiles Reagenz, das bekannterweise in einer Reihe von Verbindungen potentiell vorhanden ist. Je nach Versuchsbedingungen und Empfindlichkeit der Substanz kann also ein entsprechendes Reagenz gewählt werden.

In der Literatur sind Synthesen von 3-Nitro- und 5-Nitro-salicylsäure beschrieben, bei denen

a) beide Isomere zusammen anfallen [20],

b) nur das 5-Nitroprodukt entsteht [21],

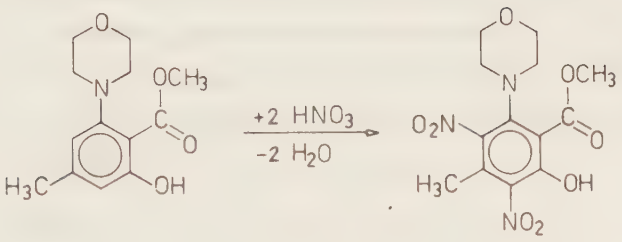
c) nur 3,5-Dinitro-salicylsäure isoliert werden kann [22].

Bei dieser Substitutionsreaktion setzte ich die Verbindungen 16 und 21 ein, um zu sehen, ob ähnlich unterschiedliche Substitutionsprodukte wie bei der Nitrosierung erhalten werden. Das Anilinderivat 17 wurde ebenfalls nitriert, doch konnten keine einheitlichen Produkte isoliert werden, da der Phenylrest des Anilins gleichfalls angegriffen wurde.

#### 3.2.2.1. Darstellung verschiedener Nitroderivate des 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylesters (21)

Die Nitrierung von 21 mit 65-prozentiger Salpetersäure in Acetanhydrid als Lösungsmittel bei 0° C führt dann zu einem reinen, isomerenfreien Endprodukt, wenn man das Reagenz im Überschuß einsetzt, und man erhält den 4-Methyl-6-morpholino-3,5-dinitro-

salicylsäuremethylester (31).




21 31

Im abgebildeten $^1$H-NMR-Spektrum (Abb. 21) sind keine Signale für Aromatenprotonen zu erkennen, da ein persubstituierter Aromat vorliegt.

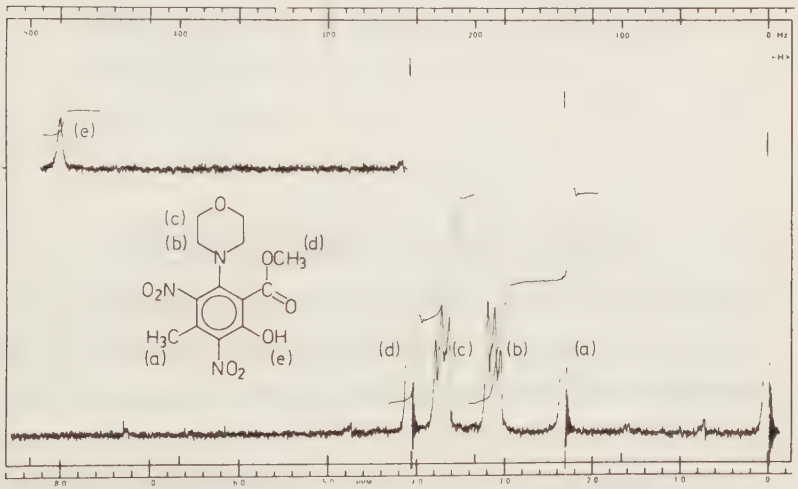
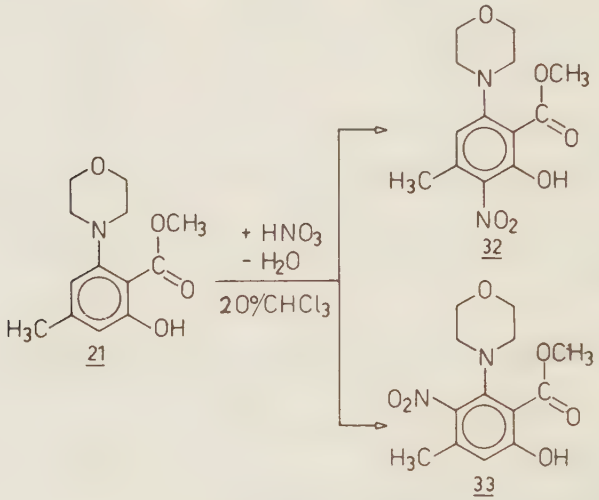



Abb. 21 : $^1$H-NMR-Spektrum von 31 in $CDCl_3$

Wählt man als Lösungsmittel bei der Nitrierung Chloroform und tropft die äquimolare Menge Salpetersäure bei etwa 20° C zu, so entsteht vor allem die 3-Nitroverbindung 32, während das in 5-Stellung substituierte Derivat 33 als Nebenprodukt anfällt, und die Dinitroverbindung nicht erhalten wird.




21 32 33

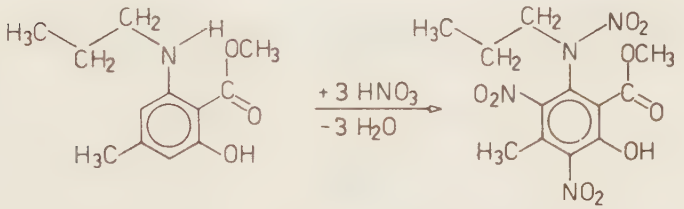
Unter diesen Bedingungen synthetisierten Meldola und Kleinau [21] in guten Ausbeuten das reine 5-Nitro-salicylsäure-Isomere. Da in 21 die Elektronendichte an C-3 und C-5 gleich sein dürfte, wird die Substitution aus sterischen Gründen (Morpholinring am C-6) bevorzugt an C-3 stattfinden, so daß nur als Nebenprodukt der 4-Methyl-6-morpholino-5-nitro-salicylsäuremethylester (33) entsteht. Bewiesen wurde diese Struktur durch die Identität der Schmelzpunkte und der IR-Spektren des 3-Amino-4-methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylesters(37), der durch Reduktion (s.S. 39) der $NO_2$-Verbindung einerseits und des $^{13}C$-NMR-spektroskopisch

abgesicherten NO-Derivates andererseits erhalten wurde.

Der pharmakologische Test der Dinitroverbindung 31 brachte die gleichen Negativergebnisse wie der des Mononitrosoderivates 25.

3.2.2.2. Umsetzung von 4-Methyl-6-n-propylamino-salicylsäure-methylester (16) mit Salpetersäure

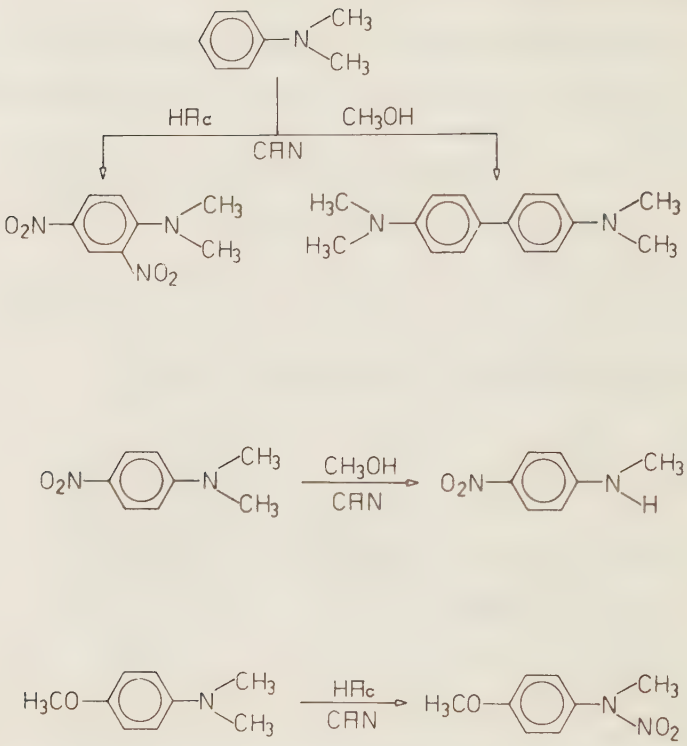
Aus dem Reaktionsgemisch von 16 mit 96-prozentiger Salpetersäure bei -5 bis 0° C in Acetanhydrid konnte ich lediglich die Dinitro-nitraminverbindung 34 analysenrein isolieren.




16 34

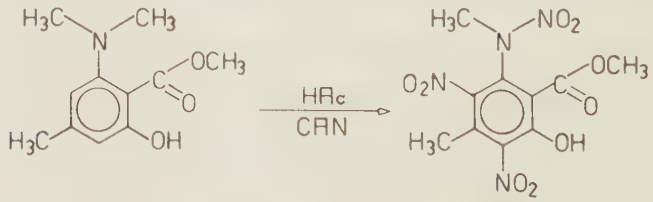
3.2.2.3. Reaktionen mit Ammonium-cer(IV)-nitrat (CAN)

Bei der Umsetzung von N,N-Dimethylanilinderivaten mit CAN erhielten Galliani, Rindone und Scolastico [23] je nach Lösungsmittel bei freier p-Stellung nitrierte, demethylierte oder dimerisierte Produkte und bei besetzter p-Stelle demethylierte Verbindungen (Schema 8).



Schema 8

Die Reaktion einer essigsauren Lösung von 6-Dimethylamino-4-methyl-salicylsäuremethylester (18) mit zweimolarer Menge CAN führte jedoch nicht zum Dinitroprodukt, sondern es entstand das Dinitro-nitraminderivat 35.

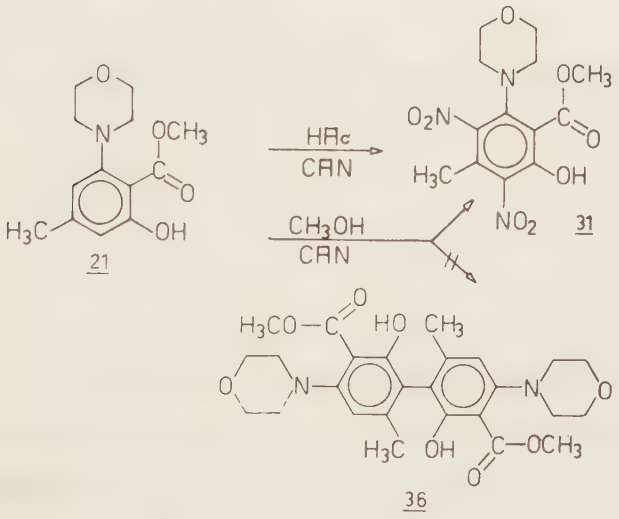


18 35

Arbeitete ich in methanolischer Lösung, so war lediglich nicht umgesetztes Ausgangsprodukt 18 zu isolieren.

Um einer Demethylierung auszuweichen, setzte ich 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (21) mit CAN um und erhielt sowohl in Methanol als auch in Eisessig 3,5-Dinitroverbindungen, die identische Schmelzpunkte und IR-Spektren zu dem nach herkömmlicher Methode nitrierten Produkt 31 aufwiesen.

Ein dimeres Amino-salicylsäurederivat 36 konnte mit CAN nicht hergestellt werden.



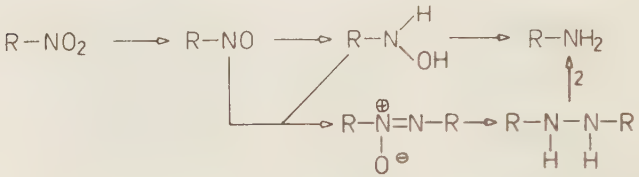

21 31 36

3.2.3. Reduktionsmethoden zur Darstellung aromatischer Amine

Die Reduktion aromatischer Nitroverbindungen ist ein altes, aber immer noch wichtiges Verfahren zur Herstellung primärer, aromatischer Amine. Für die Reaktion steht eine Reihe von Reduktionssystemen zur Auswahl, wobei ich mich für die katalytische

Hydrierung bei geringem Überdruck entschied. Diese Methode gewährleistet unter den gewählten Bedingungen, daß die Estercarbonylgruppe nicht angegriffen wird. Ebenso kann das dargestellte Amin einfach aus der vom Katalysator befreiten Reaktionslösung erhalten werden.

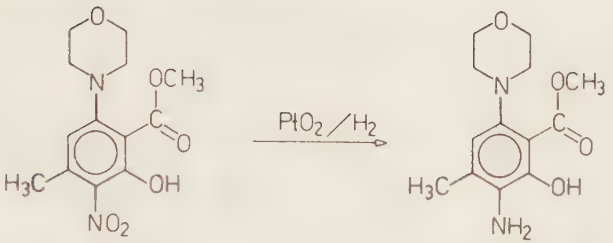
Da im Allgemeinen die Reduktion aromatischer Nitrogruppen nach folgendem Schema verläuft, setzte ich auch das Nitrosoderivat 25 des 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylesters den gleichen Reaktionsbedingungen aus (Schema 9).



Schema 9

3.2.3.1. Hydrierung bei Anwesenheit von Platin(IV)-oxid

Die Reduktion der Verbindungen 3-Nitroso- (25), 3-Nitro- (32), 5-Nitro- (33) und 4-Methyl-6-morpholino-3,5-dinitro-salicylsäuremethylester (31) in trockenem Essigsäureethylester mit Platin(IV)-oxid als Katalysator führte ich in einem Hydriergerät der Fa. Kühn und Bayer bei geringem Druck von 2 at und Raumtemperatur durch.




32 37

Unter diesen Bedingungen wurden die in der Tabelle (Tab. 3) aufgeführten Amine dargestellt.

| Ausgangsverb. | Endprodukt | Fp. ( °C) | Ausb. (%) |
|---|---|---|---|
| 25 3-$NO_2$ | 37 3-$NH_2$ | 103-104 | 85 |
| 32 3-$NO_2$ | | | 81 |
| 33 5-$NO_2$ | 38 5-$NH_2$ | 184-186 | 84 |
| 31 3-$NO_2$ 5-$NO_2$ | 39 3-$NH_2$ 5-$NO_2$ | 157 | 76 |

Tab. 3

Die IR-Absorptionsbanden für die $NH_2$-Valenzschwingungen von 37 sind bei 3465 $cm^{-1}$ und 3370 $cm^{-1}$ zu erkennen. Die Bande bei 1630 $cm^{-1}$ ist den $NH_2$-Deformationsschwingungen zuzuordnen, während der Aromat bei 1610 $cm^{-1}$ und die Estercarbonylgruppe bei 1675 $cm^{-1}$ absorbieren (Abb. 22).

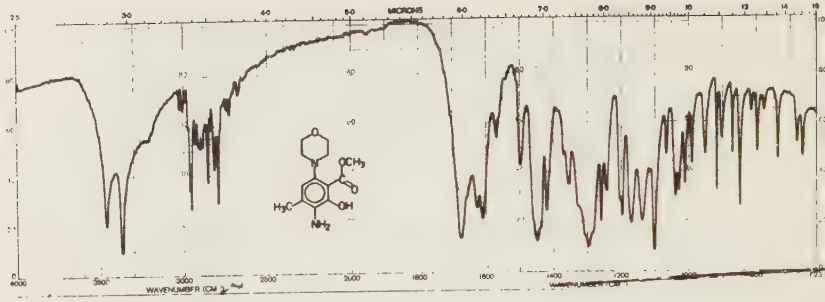


Abb. 22 : IR-Spektrum von 37 (KBr)

Das $^1$H-NMR-Spektrum der Aminoverbindung 37 zeigt für die beiden $NH_2$-Protonen um 3,67 ppm ein breites, relativ flaches Signal, das zu tiefem Feld in das Multiplett der $O(CH_2)_2$-Morpholinprotonen übergeht (Abb. 23).

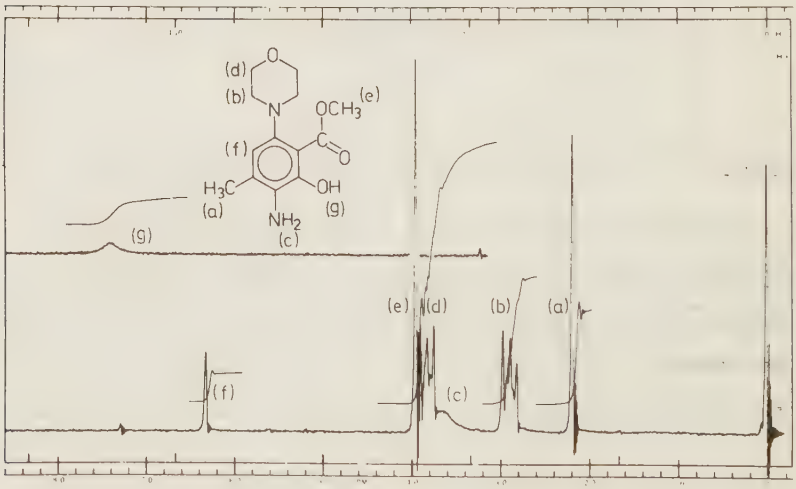



Abb. 23 : $^1$H-NMR-Spektrum von 37 in $CDCl_3$

Bei der Analyse der Kopplungskonstanten des $^{13}$C-NMR-Spektrums

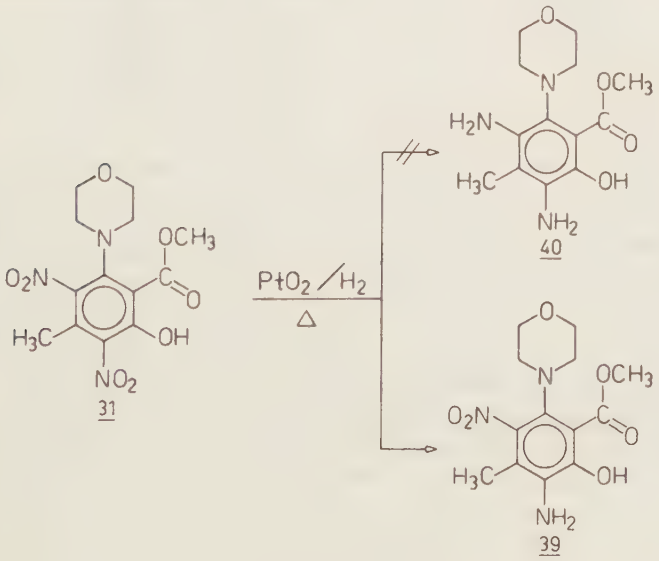
von 37 erhält man das gleiche Substitutionsmuster wie bei der NO-Verbindung 25. Damit ist der Substitutionsort spektroskopisch doppelt abgesichert, zumal die $NH_2$-Verbindung durch Reduktion aus dem NO-Derivat hergestellt wurde.

Die Kristalle der Substanzen 37 und 38 fallen durch eine schwache rosaschimmernde Färbung auf, die eventuell durch geringe Oberflächenoxidation entstanden ist.

Das 3-Aminoderivat 37 wurde auf analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit geprüft, die Ergebnisse waren jedoch negativ.

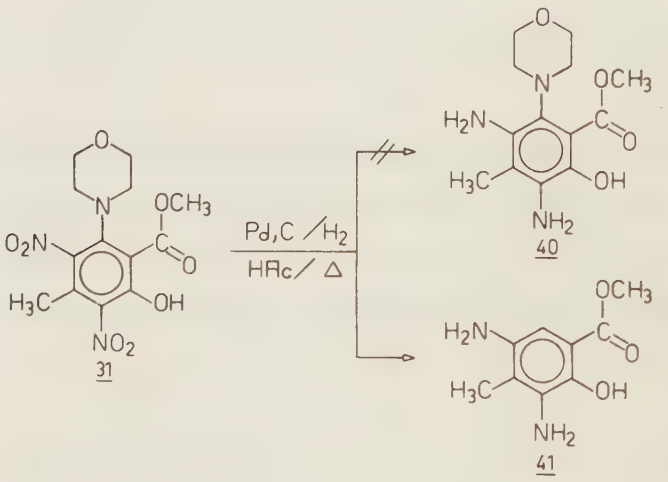
### 3.2.3.2. Hydrierung mit Palladium/Aktivkonle als Katalysator

Die Hydrierung des 4-Methyl-6-morpholino-3,5-dinitro-salicylsäuremethylester (31) führte auch bei Temperaturen bis 55° C lediglich zu dem Produkt 39, bei dem nur eine Nitrogruppe zum Amin reduziert wurde.



Um doch noch zum Produkt 40 zu kommen, wählte ich ein anderes Lösungsmittel und einen anderen Katalysator.

Die Hydrierung von 31 in Essigsäure mit Palladium/Aktivkohle (10% Pd) führte nach sieben Stunden bei 50° C und 1,5 at zur Reduktion beider Nitrogruppen. Allerdings wurde das Morpholin reduktiv vom Aromaten abgespalten, wie das $^1$H-NMR-Spektrum und die CHN-Analyse zeigten.




Singuletts charakterisieren das $^1$H-NMR-Spektrum von 41. Das erste Signal bei 2,03 ppm ist den Aryl-$CH_3$-Protonen, das zweite, breite um 3,50 ppm den vier Protonen der beiden $NH_2$-Gruppen, das dritte bei 3,88 ppm den O-$CH_3$-Protonen, das vierte bei 6,60 ppm dem Aryl-H und das fünfte, etwas flache um 10,28 ppm dem phenolischen -OH zuzuordnen. Ihr Integralverhältnis beträgt 3:4:3:1:1 (Abb. 24).

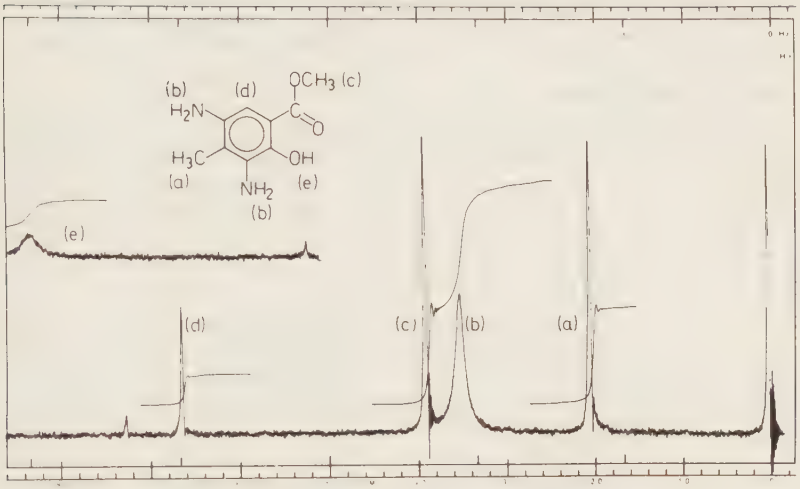



Abb. 24 : $^{1}$H-NMR-Spektrum von 41 in $CDCl_3$

Weitere Versuche zur Reduktion beider Nitrogruppen unter Erhalt des Morpholins am Aromaten schlugen fehl (z.B. gewann ich mit Polymethyl-hydrosiloxan und Palladium/Kohle als Katalysator die Ausgangsverbindung zurück).

Bei der Reduktion der Dinitroverbindung 31 wird unter verschiedenen Bedingungen stets nur eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert (unter Erhalt des Restmoleküls). Da chemische Reaktionen keinen Hinweis erbrachten, welche der beiden $NO_2$-Gruppen reduziert wurde, mußte diese Entscheidung $^{13}$C-NMR-spektroskopisch getroffen werden.

Daß die Nitrogruppe in 3-Stellung zur Aminogruppe reduziert wurde, läßt sich bereits an C-2 ablesen, das in der nicht deuterierten Verbindung durch vicinale Kopplung mit den beiden Aminwasserstoffen als Triplett erscheint ($^{3}$J=5,0 Hz ; Abb. 26) und folgerichtig nach Deuteriumaustausch in ein Singulett über-

geht (Abb. 27). Genauso geht das durch Kopplung mit der C-4-$CH_3$-Gruppe und der $NH_2$-Gruppe an C-4 verursachte Sextett (J=4,5 Hz) nach der Deuterierung in ein Quartett (J=5,0 Hz) über.

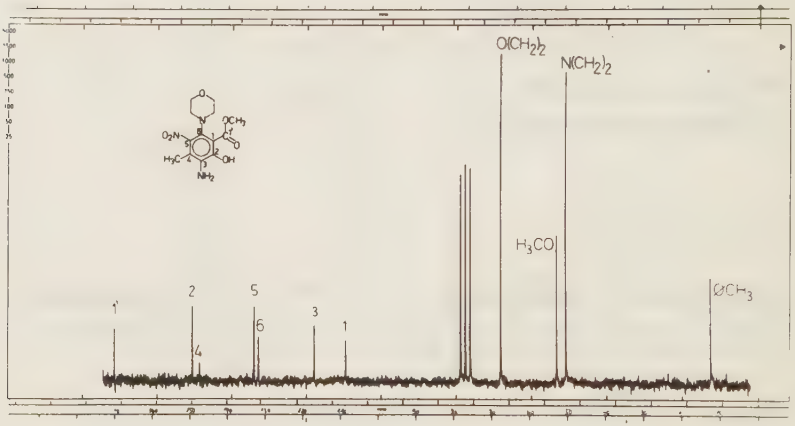



Abb. 25 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 39 in $CDCl_3$, $^{1}$H-entkoppelt

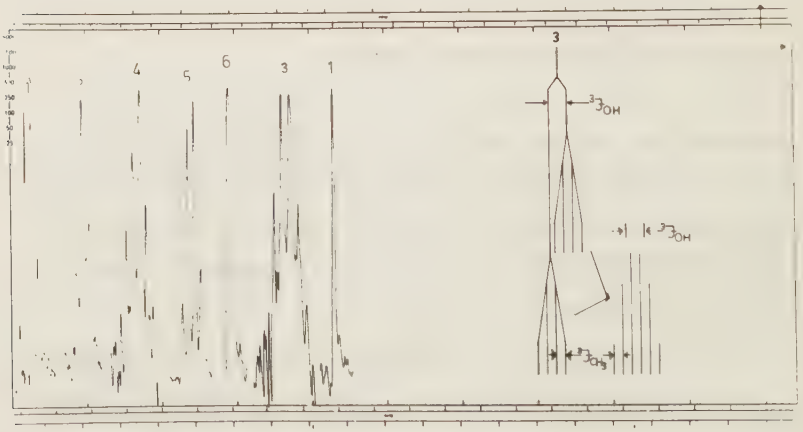



Abb. 26 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 39 in $CDCl_3$, $^{1}$H-gekoppelt , gedehnt

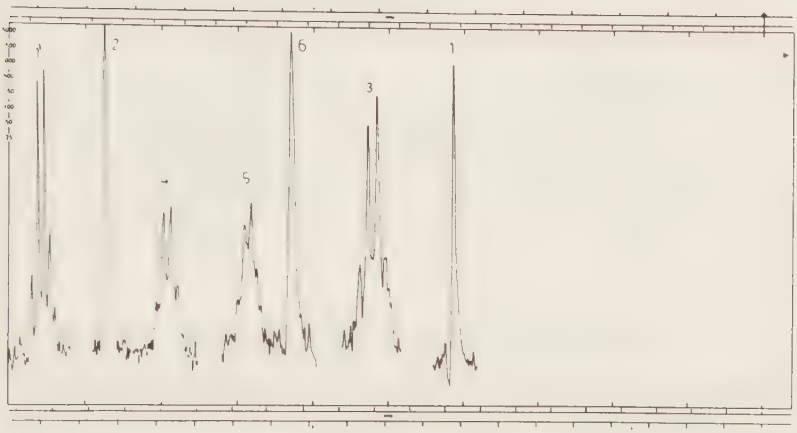


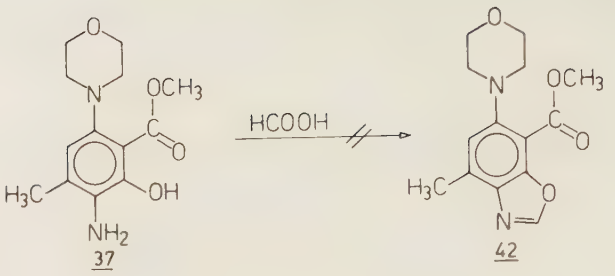

Abb. 27 : $^{13}C$-NMR-Spektrum von 39 nach Deuterierung der OH- und $NH_2$-Gruppe in $CDCl_3$, $^1H$-gekoppelt, gedehnt

Schließlich koppelt C-3 mit dem phenolischen Proton zum Dublett ($^3J$=10 Hz), von dem jede Linie durch Kopplung mit der C-4-$CH_3$-Gruppe in ein Quartett übergeht ($^3J$=5,0 Hz), so daß durch Überlappung ein Pseudo-Sextett resultiert, das in der deuterierten Verbindung zum Quartett reduziert wird.

### 3.2.4. Reaktionen der Aminogruppen

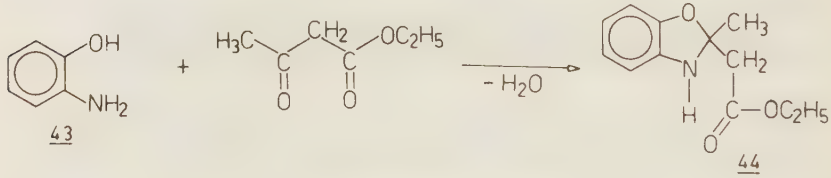
Um die Position der $NH_2$-Gruppen im Aromaten auch chemisch nachzuweisen, versuchte ich, mit 37 einige bekannte Reaktionen von o-Aminophenolen durchzuführen.

Das Erhitzen von 37 mit wasserfreier Ameisensäure führte nicht zum erwarteten Ringschlußderivat 42 [24]. Es konnten keine definierten Produkte isoliert werden.



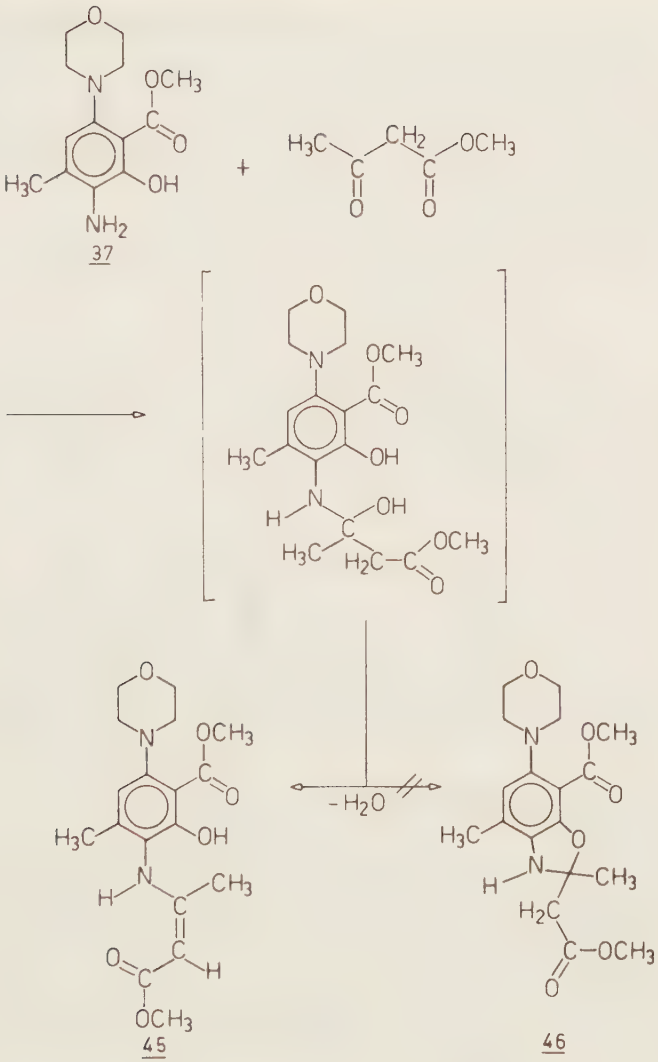

37 42

Beim Kochen äquimolarer Mengen 2-Aminophenol (43) mit Acetessigsäureethylester erhielt Hantzsch [25] 2-Methyl-benzoxazolin-2-essigsäureethylester (44).



43 44

Auch durch die entsprechende Umsetzung von 37 mit Acetessigsäuremethylester ließen sich die Amino- und die phenolische OH-Gruppe nicht in gewünschter Weise miteinander verknüpfen. Es konnte jedoch in 76-prozentiger Ausbeute eine Substanz isoliert werden, die nach $^1$H-NMR-Spektrum und CHN-Analyse als das Enamin 45 identifiziert wurde. Auch hier läßt sich wohl die leicht rötlich-violett-schimmernde Färbung der Kristalle auf eine schwache Oberflächenoxidation zurückführen.



37

45

46

Die intramolekulare Wasserabspaltung zur α, ß-ungesättigten Carbonylverbindung 45 läuft entweder schneller als die zum Benzoxazolderivat 46, oder die Bildung von 45 ist thermodynamisch günstiger als die von 46 bzw. könnte auch beides zutreffen.

Das $^1$H-NMR-Spektrum von 45 zeigt die zusätzlichen großen Singuletts für die aliphatischen C-$CH_3$-Protonen bei 1,70 ppm und für die aliphatischen O-$CH_3$-Protonen bei 3,65 ppm. Das kleine Singulett bei 4,72 ppm ist dem Vinyl- und das etwas breite um 9,50 ppm dem NH-Proton zuzuordnen (Abb. 28).

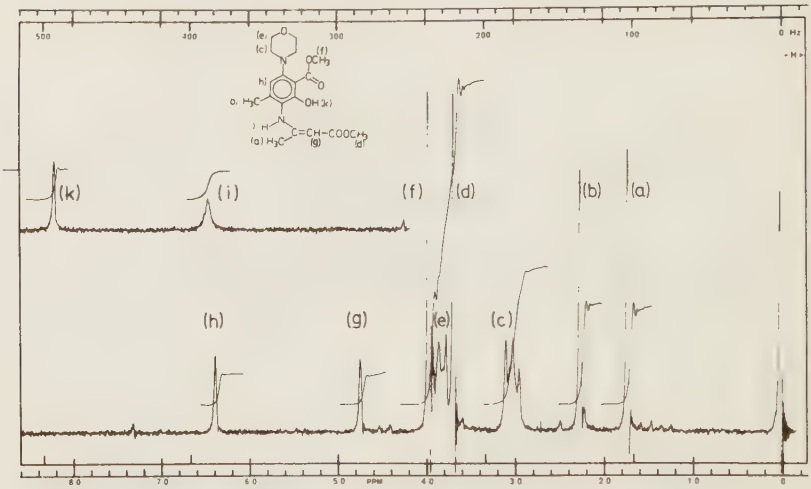
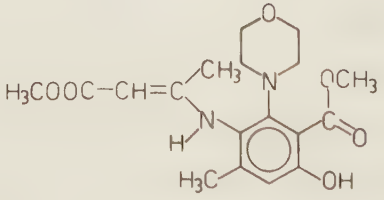



Abb. 28 : $^1$H-NMR-Spektrum von 45 in $CDCl_3$

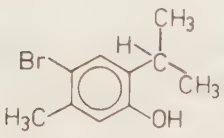
Zum entsprechenden Enamin 47 führte die Reaktion des 5-Amino-4-methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylesters(38) mit Acetessigsäuremethylester.



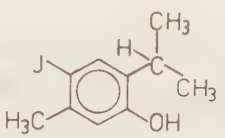
47

### 3.3. Einführung von Halogenatomen

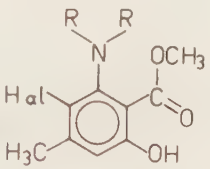
Die Darstellung einiger Brom- bzw. Jodderivate der 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester erschien sinnvoll, da 4-Brom-2-isopropyl-5-methyl-phenol (48) und das entsprechende Jodprodukt 49 auf Grund ihrer anthelminthischen Wirkung, speziell gegen Nematoden, mit Erfolg eingesetzt wurden [26].




48




49



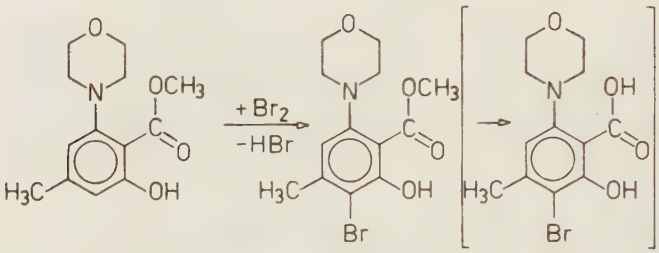

Inwieweit die pharmakologische Wirksamkeit von der unterschiedlichen Substitution an C-1 und C-6 abhängt, sollten die Tests der halogenierten 6-Amino-salicylsäurederivate zeigen.

#### 3.3.1. Bromierungsreaktionen

Die Umsetzung der 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester mit Brom muß unter Kühlung vorgenommen werden, um eine Bromierung der aromatischen Methylgruppe zu vermeiden. Da der Aromat an C-3 und C-5 genügend aktiviert ist, kann auf den Zusatz von Lewissäuren, die das Brommolekül polarisieren und so die elektrophile Substitution erleichtern würden, verzichtet werden.

3.3.1.1. Monobromprodukte einiger 6-Amino-4-methyl-salicylsäure-methylester

Führt man die Bromierung bei 0 bis 5° C in verdünnter Lösung ($CHCl_3$) mit geringem Unterschuß an Brom durch, so erhält man nach dem Aufarbeiten eine einfach substituierte Bromverbindung. Die freie Säure fällt durch Hydrolyse als Nebenprodukt an.




21 50 51

Ebenso wie bei der Nitrosierung tritt auch die Bromierung in 3-Stellung ein. Dies zeigt die Analyse des gekoppelten $^{13}C$-NMR-Spektrums von 50 und die, bei der das Phenolproton gegen Deuterium ausgetauscht ist. In beiden Spektren erscheint C-5 als Dublett, in dem jede Linie durch die Kopplung mit den C-4-$CH_3$-Protonen in Quartetts aufspaltet ($^3J$=5,0 Hz). Hätte das Proton an C-3 gesessen, so hätte im Falle der nicht deuterierten Verbindung ein Signal von höherer Multiplizität als ein Quartett resultiert. Hingegen ist an C-3, wie schon bei vorhergehend beschriebenen Substanzen, die vicinale Kopplung des Phenolprotons eindeutig erkennbar (Abb. 29, 30, 31).

Erwartungsgemäß ist die bei der Bromierung neben dem Ester gleichzeitig anfallende freie Säure 51 ebenfalls in Position 3 bromiert.

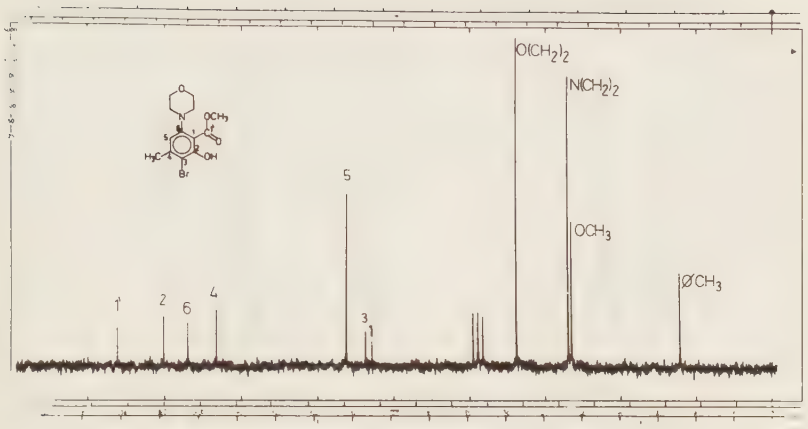



Abb. 29 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 50 in $CDCl_3$, $^{1}$H-entkoppelt

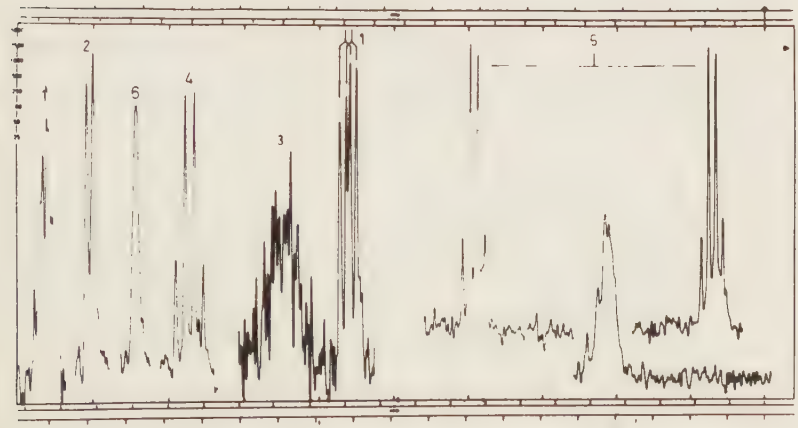



Abb. 30 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 50 in $CDCl_3$, $^{1}$H-gekoppelt, gedehnt

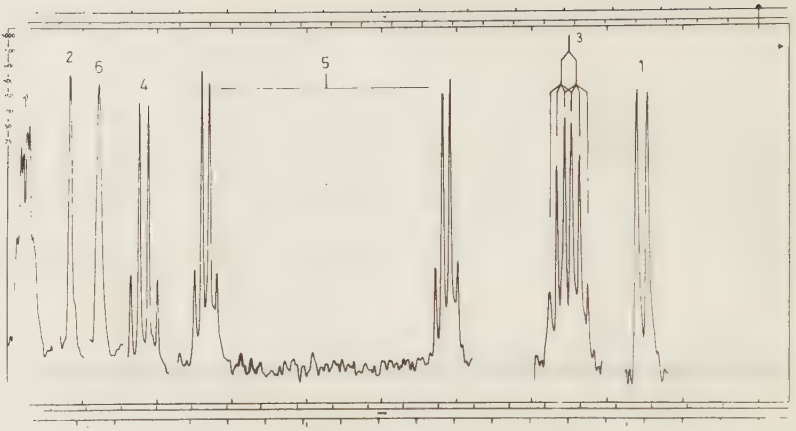
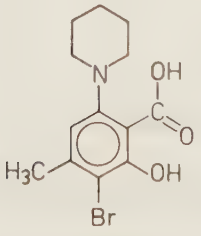
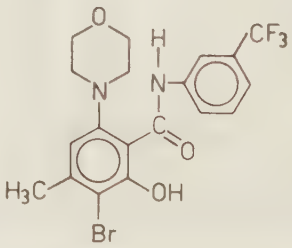



Abb. 31 : $^{13}C$-NMR-Spektrum von 50 nach Deuterierung der OH-Gruppe in $CDCl_3$, $^{1}H$-gekoppelt, gedehnt

Auf gleichem Wege wurde 3-Brom-4-methyl-6-piperidino-salicylsäure (52) und 3-Brom-4-methyl-6-morpholino-3'-trifluormethyl-salicylsäure-anilid (53) hergestellt. Beide Substanzen waren im Test gegen Bakterien, Protozoen und Zecken unwirksam.



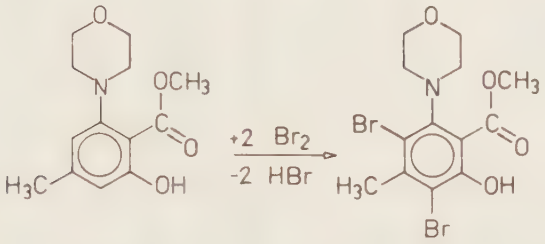

52




53

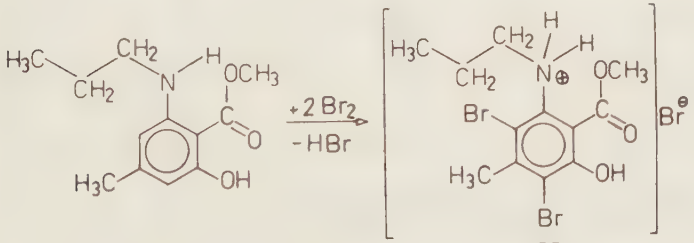
3.3.1.2. 6-Amino-3,5-dibrom-4-methyl-salicylsäurederivate

Setzt man 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (21) mit Brom im Molverhältnis 1:2 in Chloroform um, resultiert als Produkt 3,5-Dibrom-4-methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (54).




21 54

Von den im Reaktionsansatz gebildeten Hydrobromiden der 6-Amino-salicylsäuremethylester ließ sich bei der Bromierung von 4-Methyl-6-n-propylamino-salicylsäuremethylester (16) durch Absaugen und Umkristallisieren die Verbindung 55 analysenrein isolieren.




16 55

Das Hydrobromid 55 zeigt in der pharmakologischen Prüfung bei höherer Dosierung eine sehr starke Wirkung auf Trichophyten, Mikrosporen, Candida und Aspergillusarten.

3.3.1.3. $^{13}$C-NMR-spektroskopische Untersuchungen von 3,5-Dibrom-4-methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (54)

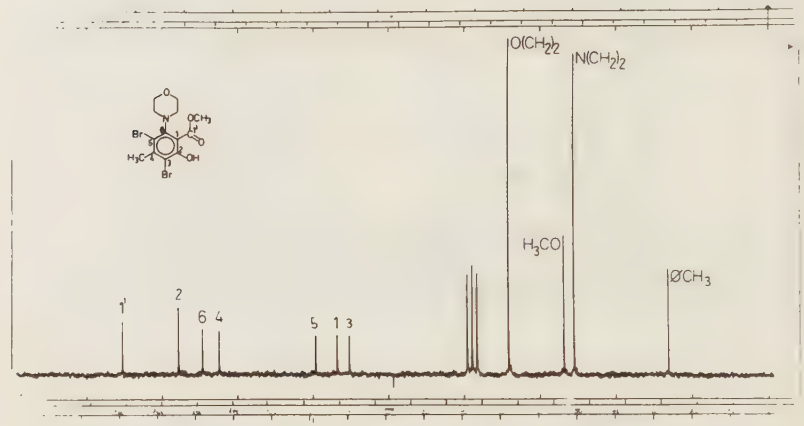



Abb. 32 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 54 in $CDCl_3$, $^{1}$H-entkoppelt

Die persubstituierte Verbindung 54 bietet die Möglichkeit, die Kopplung des phenolischen Protons auf die Ringkohlenstoffe zu verfolgen, zumal nur noch in 4-Stellung eine Methylgruppe bei der Analyse der Kopplungskonstanten zu berücksichtigen ist.

So beträgt die geminale Kopplung nach C-2 etwa 3,5 Hz, die vicinale nach C-3 7,3 Hz und die vicinale nach C-1 4,0 Hz. Dabei fällt auf, daß die beiden vicinalen Kopplungskonstanten stark differieren. Würde die OH-Gruppe frei beweglich sein, sollten sie ähnlich groß sein. Zu erklären ist dieser Effekt aus der Wasserstoffbrücke, womit sich für C-3 eine trans-Anordnung des phenolischen Protons ergibt, hingegen für C-1 eine cis-Anordnung. Bekannterweise sind aber die Transkopplungen stets größer.

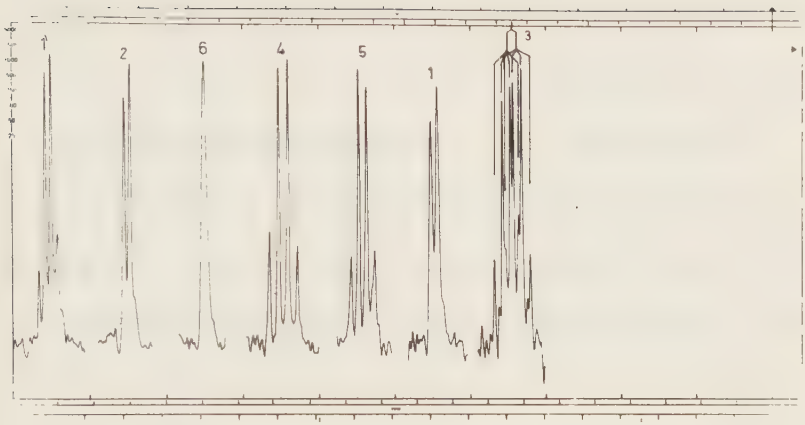



Abb. 33 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 54 in $CDCl_3$, $^{1}$H-gekoppelt, gedehnt

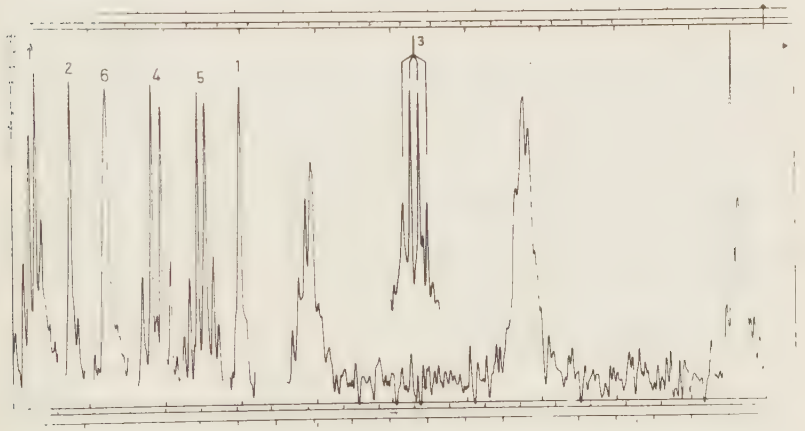



Abb. 34 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 54 nach Deuterierung der OH-Gruppe in $CDCl_3$, $^{1}$H-gekoppelt, gedehnt

Die Quartetts der Kohlenstoffe C-4 und C-5 unterscheiden sich in ihren Kopplungskonstanten (Abb. 33 u. 34). Aus der Analyse

des gesamten Spektrenmaterials läßt sich entnehmen, daß die grössere Kopplungskonstante (J=6,5 Hz) an C-4 und die kleinere (J=5,5 Hz) an C-5 auftreten muß.

C-6 ist an einem Singulett mit großer Halbwertsbreite zu erkennen, da unaufgelöste vicinale Kopplungen mit den N-Methylenprotonen des Morpholinringes auftreten.

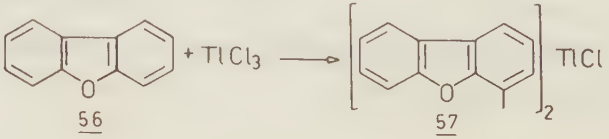
Nach der chemischen Verschiebung und Kopplung zu einem Quartett (J=3,5 Hz) läßt sich der $sp^2$-Carbonylkohlenstoff sicher zuordnen.

### 3.3.2. Jodderivate über Aryl-thallium(III)-salze

Bei der Synthese von jodierten 6-Amino-salicylsäureverbindungen bot sich der Weg über die Arylthallium-bis(trifluoracetate) an, da sich die Thallierungsreaktion durch eine hohe Regioselektivität der Substitution bei bereits substituierten Aromaten und durch die Möglichkeit zur Einführung anderer Substituenten in die gleiche Stellung auszeichnet. Aus diesen Aryl-thalliumverbindungen lassen sich außer Aryljodiden [27] in sehr guten Ausbeuten Arylcyanide [28], Arylthiocyanate [29] und Phenole [28] erhalten.

#### 3.3.2.1. Thallierungsreaktionen

Als erste Arbeiten über elektrophile Thallierungen aromatischer Verbindungen beschrieben Gilman und Abott [30] 1943 die Darstellung von Di-4-dibenzofurylthallium (57) aus Dibenzofuran (56) und Thallium(III)-chlorid.



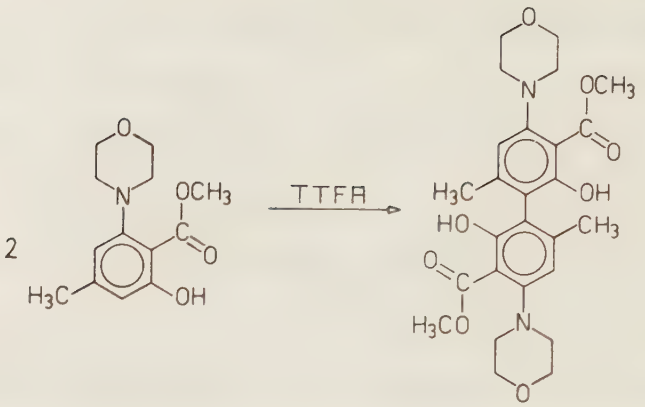

56 57

Erst in den letzten Jahren wurden Thallium-organische Verbindungen mit größeren Erfolgen von McKillop und Taylor [27] durch Einsetzen von Thallium(III)-trifluoracetat (TTFA) erhalten. Die Autoren setzten TTFA mit den verschiedensten Substraten in guten Ausbeuten zu Arylthallium-bis(trifluoracetaten) um.

Bei der Reaktion von 21 mit TTFA nach einer Vorschrift von McKillop und Taylor [27] konnten weder in Acetonitril noch in Trifluoressigsäure definierte Produkte erhalten werden. Auf TTFA-Zusatz erwärmten sich die Lösungen und färbten sich anfangs rotbraun, später braunschwarz. Auch die Versuche schlugen fehl, das entsprechende jodsubstituierte Produkt durch Zugabe einer wäßrigen Kaliumjodidlösung zur Reaktionsmischung zu erhalten.

Erst achtstündiges Sieden von 21 mit TTFA in Trifluoressigsäure ergab nach Zusatz einer wäßrigen Kaliumjodidlösung und entsprechendem Aufarbeiten ein Produkt, dessen $^1$H-NMR-Spektrum durch Fehlen eines Aromatenprotonensignals eine Monosubstitution anzeigte (Abb. 35).

Da in der Elementaranalyse kein Halogen zu finden war, mußte ein Jodderivat ausgeschlossen werden. Ein Arylthallium-bis(trifluoracetat) hätte sich leicht zur entsprechenden Jod-arylverbindung umgesetzt. Die CHN-Analyse deutete auf ein Dimeres von 21 hin, da trotz erfolgter Monosubstitution fast die gleichen Analysenwerte wie die des Ausgangsproduktes gefunden wurden. Ein Massenspektrum der Substanz 36 erhärtete den Verdacht.




21 36

Eine Dimerisierung über C-5 nach C-5'würde für 3-H bzw. 3'-H wie im abgebildeten $^1$H-NMR-Spektrum ebenfalls nur ein Signal ergeben, sie kann aber aus sterischen Gründen ausgeschlossen werden.

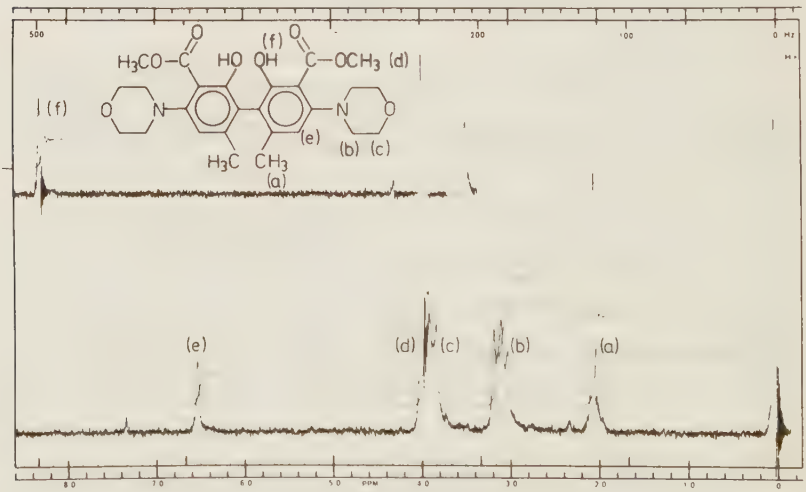
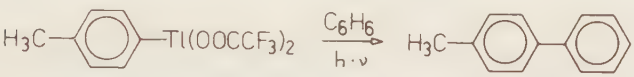



Abb. 35 : $^1$H-NMR-Spektrum von 36 in $CDCl_3$

Bei einer C-5 / C-3'-Verknüpfung sollte man im $^1$H-NMR-Spektrum wie bei der Ausgangsverbindung 21 für 3-H und 5'-H je ein kleines, schmales Multiplett um 6,33 ppm und 6,51 ppm erwarten. Das Integralverhältnis dieser Signale zu den identischen C-4 und C-4'-Methylgruppen sollte dann 1:1:6 betragen. So kann dem Dimerenprodukt wohl die Struktur 36 zugeordnet werden.

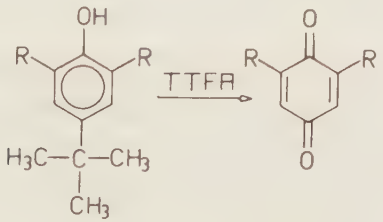
Asymmetrische Biaryle wurden von Taylor, Kienzle und McKillop [31] mit Arylthallium-bis(trifluoracetaten) in Benzol unter Bestrahlung hergestellt (Schema 10).




Schema 10

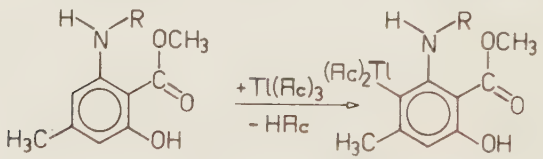
Da ich die Reaktion bei Tageslicht durchführte, wird die Dimerisierung wohl auf eine Oxidation zurückzuführen sein.

Thallium(III)-salze sind gute Oxidationsmittel. McKillop und Taylor beschrieben an Hand einer Synthese von Chinonen mit TTFA [32] das Oxidationsverhalten des $Tl^{3+}$-Ions (Schema 11).




Schema 11

Um der unerwünschten Oxidation auszuweichen, wurden Umsetzungen mit Thallium(III)-acetat [33, 34] durchgeführt, da durch den Wechsel des Anions das Oxidationsvermögen des $Tl^{3+}$-Ions herabgesetzt werden sollte. Die Reaktion von Thallium(III)-acetat mit 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (21) führte in verschiedenen Lösungsmitteln (Essigsäure, Acetonitril bzw. Tetrahydrofuran) weder zur Arylthallium-diacetatverbindung noch in einer Folgereaktion zum Aryljodid. Erst eine Lösung der sekundären Aminderivate 16 und 17 in Acetonitril lieferte in guten Ausbeuten die gewünschten Thallium-organischen Verbindungen 58 bzw. 59.



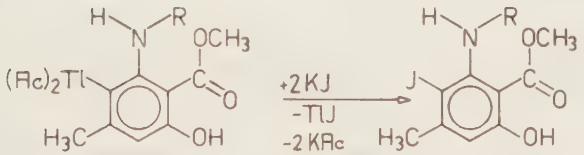

16/17 [58 : R = -(n)C3H7 / 59 : R = -C6H5]

Wenige Minuten nach Zugabe von festem Thallium(III)-acetat zur in Acetonitril gelösten Substanz 16 bzw. 17 fiel ein grauweißer Niederschlag aus. Die CHN-Analyse der Substanzen zeigte, daß es sich um monothallierte Verbindungen 58 bzw. 59 handelte. Die thallierten Substanzen lösten sich in den meisten Lösungsmitteln nicht, und die $^1$H-NMR-Spektren der DMSO-Lösungen waren nicht verwertbar. Durch eine Folgereaktion mit Kaliumjodid zum jodsubstituierten 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester sollten dann auch Aussagen über den Ort der Thallierung gemacht werden können. Diesen Rückschluß kann man unter der Annahme ziehen,

daß die Substitution des Thalliums durch Jod am gleichen C-Atom stattfindet, was als abgesichert zu betrachten ist [27].

3.3.2.2. Überführung der Arylthalliumverbindungen in Aryljodide

Zu einer Lösung der thallierten Verbindungen 58 bzw. 59 in wenig DMSO [34] gab ich festes Kaliumjodid im Überschuß hinzu. Nach Absaugen des gebildeten Thallium(I)-jodids werden die jodierten Amino-salicylsäurederivate 60 bzw. 61 durch Eintragen der Lösung in Eiswasser erhalten.




58/59 [60: R = -(n)C3H7 / 61: R = -C6H5]

Die $^{1}$H-NMR-Spektren zeigen eindeutig, daß eine Monosubstitution stattgefunden hat (Abb. 36). Der Halogennachweis aus der Elementaranalyse bzw. die quantitative Jodbestimmung schließen Dimere aus.

Auch der Substitutionsort der jodierten Produkte wurde $^{13}$C-NMR-spektroskopisch bestimmt. Bei der Jodverbindung 61 treten sowohl die OH- als auch die NH-Kopplung gleichzeitig auf, wodurch die Entscheidung der Stellung des Jods im Aromaten erschwert wird. Auf Grund der Kopplungskonstanten des NH-Protons zu C-5, die wie bei der 5-Nitrosoverbindung 30 auch hier 9,0 Hz beträgt, und der

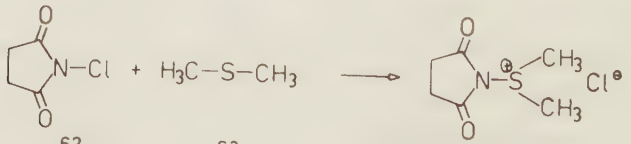
extremen Hochfeldverschiebung von C-5 (77,27 ppm) läßt sich die Substitution in 5-Stellung mit hinreichender Genauigkeit absichern.

Die Untersuchungsergebnisse auf anthelminthische Wirksamkeit der Substanzen 60 und 61 liegen noch nicht vor.

Abb. 36 : $^{1}$H-NMR-Spektrum von 61 in $CDCl_3$

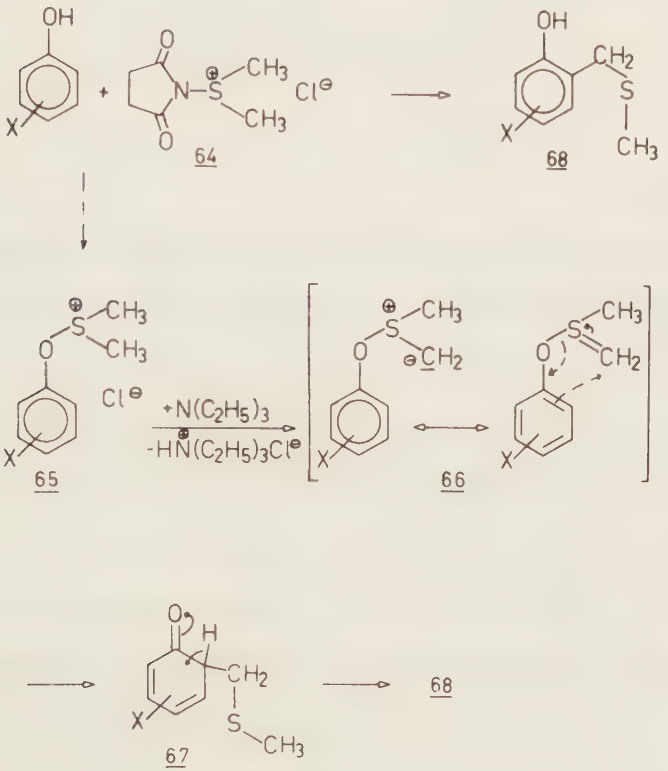
### 3.4. Umsetzung mit S,S-Dimethyl-S-succinimido-sulfoniumchlorid

Die Reaktion von N-Chlor-succinimid (62) mit Dimethylsulfid (63) führt zu dem Azasulfoniumsalz 64 [35, 36].




62 63 64

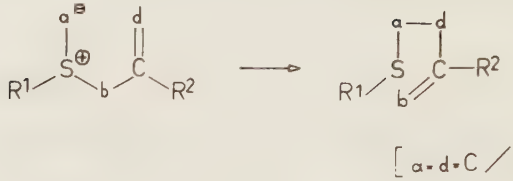
Gassman und Amick [37] setzten 64 mit Phenolen zu in ortho-Stellung methylthiomethylierten Phenolen 68 um.




Für den Reaktionsmechanismus formulierten sie das Zwischenprodukt 65, das nach Basenzusatz in das Ylid 66 übergeht. Nach einer Umlagerung entsteht das Dienon 67, welches sich durch Rearomatisierung zum Endprodukt 68 stabilisiert.

Sie hielten sich damit an das von Baldwin, Hackler und Kelly [38] aufgestellte Schema für zahlreiche Umlagerungen, hier für das

von Sulfoniumyliden (Schema 12).

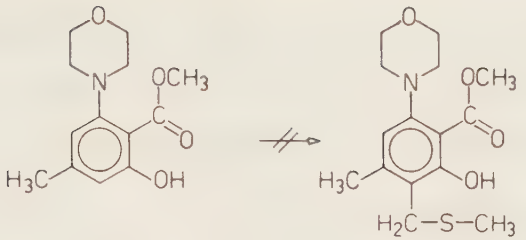



Schema 12

Zu gleichen Ergebnissen, zu o-methylthiomethylierten Phenolen, führten schon Umsetzungen von Phenolen mit Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dicyclohexyl-carbodiimid [39].

Da die Azasulfoniumsalze recht feuchtigkeitsempfindlich sind, ging ich so vor, daß ich unter wasserfreien Bedingungen (trockene Geräte und Lösungsmittel, Stickstoffbegasung) die entsprechende Menge NCS 62 in Methylenchlorid vorlegte und bei 0 bis -5° C die äquimolare Menge Dimethylsulfid in Methylenchlorid langsam zutropfte. Nach Abkühlen auf -25° C wurde eine Lösung von 6-Amino-4-methyl-salicylsäuremethylester in Dichlormethan tropfenweise hinzugegeben, wobei ein farbloser, feiner Niederschlag ausfiel. Nach halbstündigem Rühren bei -25° C wurde Triethylamin zugesetzt. Es konnte ein Auflösen des Niederschlags, eine Gelbfärbung der Lösung und ein Temperaturanstieg beobachtet werden. Nachdem der Reaktionsansatz Raumtemperatur erreicht hatte, wurde noch drei Stunden bei 20° C gerührt und dann entsprechend aufgearbeitet.

Beim Einsatz vom Morpholinderivat 21 wurde unter diesen Bedingungen lediglich das Ausgangsprodukt isoliert.



21 69

Bei der Verwendung eines sekundären Amins, 4-Methyl-6-n-propylamino-salicylsäuremethylester (16), konnte $^1$H-NMR-spektroskopisch eine Monosubstitution festgestellt werden, da nur noch ein Signal für ein Aromatenproton (m; 5,56 ppm) auftritt (Abb. 37).

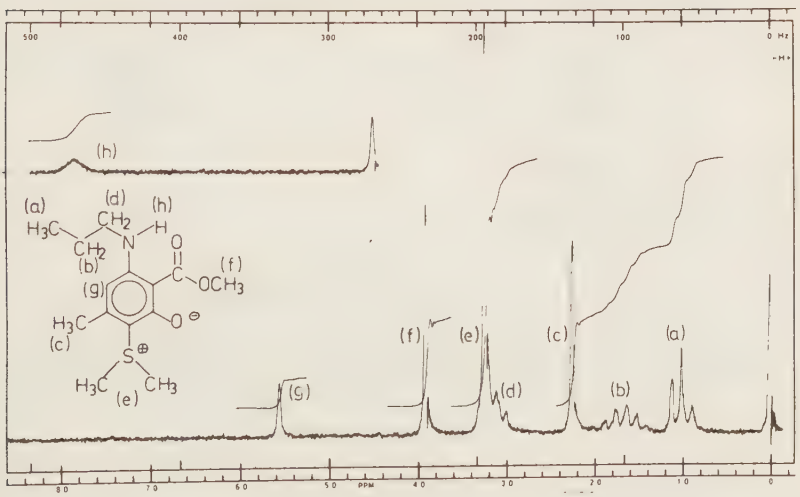
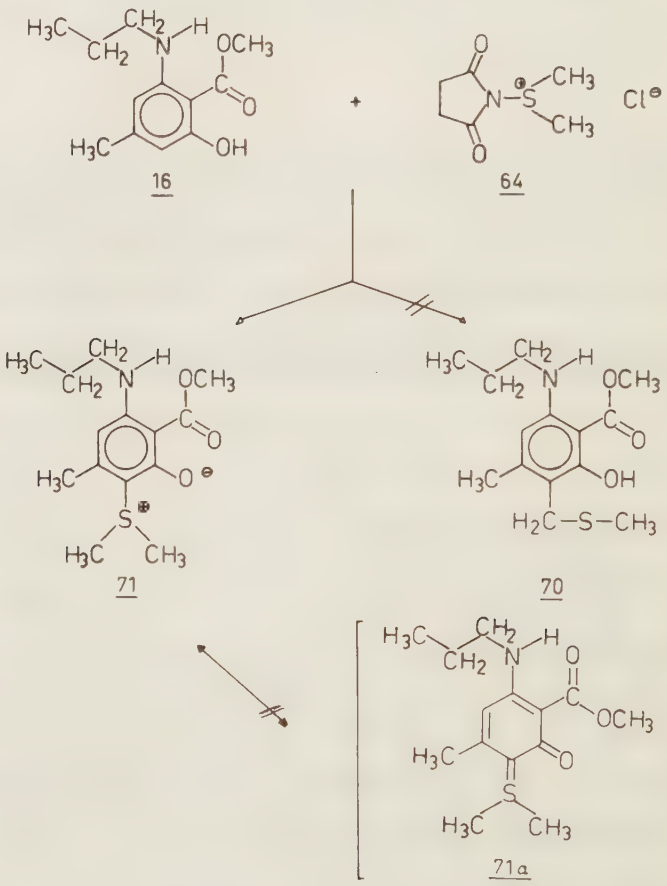


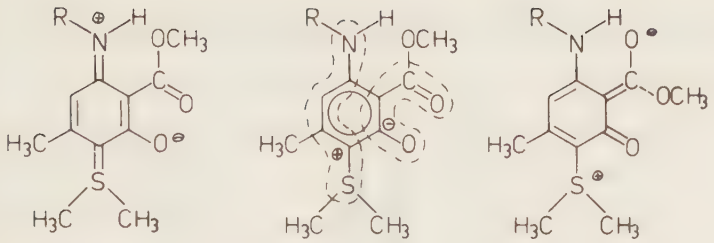

Abb. 37 : $^1$H-NMR-Spektrum von 71 in $CDCl_3$

Allerdings ist für die S-Methylenprotonen kein Signal zu erkennen, dafür aber weist das Singulett bei 3,23 ppm für die S-Methyl-

gruppe die doppelte Intensität im Integral auf. Da zusätzlich noch das Protonenresonanzsignal des phenolischen Protons fehlt, deuten diese Daten auf einen anderen Reaktionsverlauf hin, was auch $^{13}C$-NMR-spektroskopisch noch bewiesen wird.



Die positive Ladung im Molekül 71 wird über den Aromaten zum Stickstoff stabilisiert, während die negative Ladung des Phenolats durch Mesomerie-Effekte über den Restaromaten zur Carboxylgruppe eine Stabilisierung erfährt (Schema 13).



Schema 13

Die ungeladene chinoide Struktur 71a läßt sich wohl an Hand der Daten des $^{13}C$-NMR-Spektrums (Abb. 38) ausschließen, da in diesem Falle C-2 bei weitaus tieferem Feld in Resonanz treten würde.

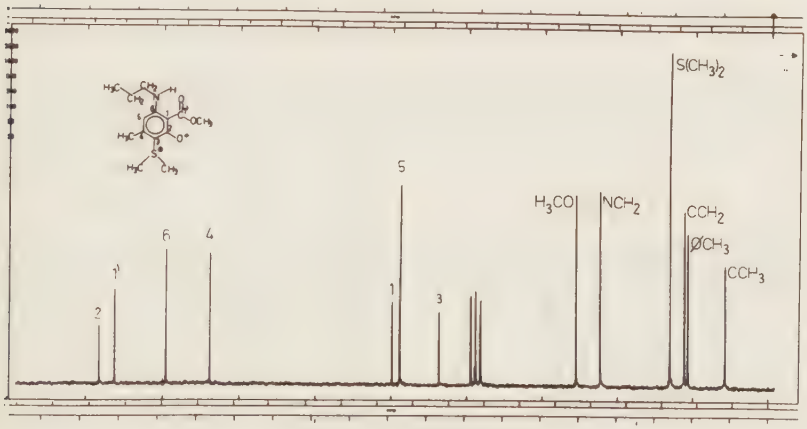



Abb. 38 : $^{13}C$-NMR-Spektrum von 71 in $CDCl_3$, $^{1}H$-entkoppelt

Die Substitution am Kohlenstoff C-3 läßt sich eindeutig am C-5-Dublett ($^{1}J$=160 Hz) erkennen, dessen beide Linien bei der NH-Verbindung (Abb. 39) durch Kopplung mit dem NH-Proton und der C-4-$CH_3$-Gruppe je zu einem Quintett aufspalten ($^{3}J_{NH}=^{3}J_{CCH_3}$=5,2 Hz), das in der ND-Verbindung zu einem Quartett reduziert wird (Abb. 40).

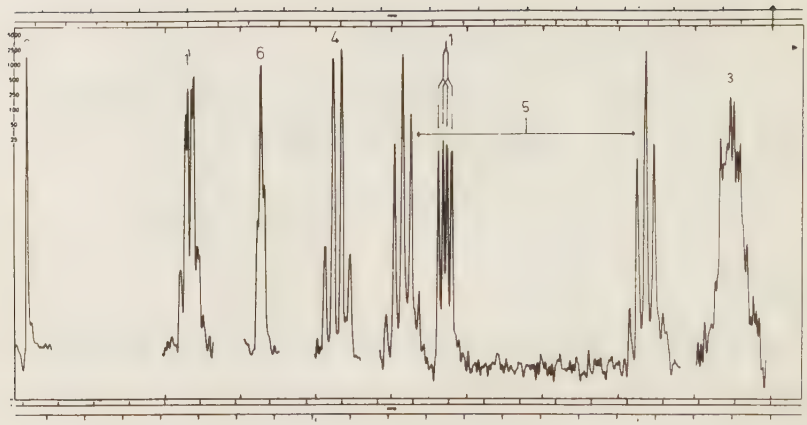



Abb. 39 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 71 in $CDCl_3$, $^{1}$H-gekoppelt, gedehnt

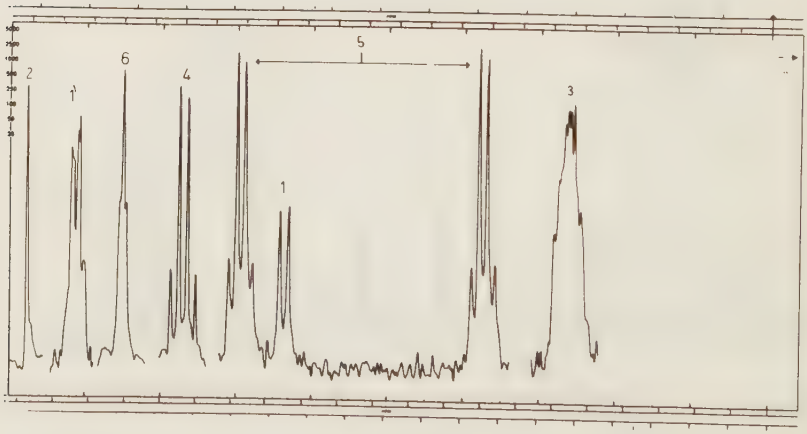



Abb. 40 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 71 nach Deuterierung der NH-Gruppe in $CDCl_3$, $^{1}$H-gekoppelt, gedehnt

C-1 erscheint in der H-Verbindung als Dubletts ($^{3}J_{5-H}$=6,0 Hz) eines Dubletts ($^{3}J_{NH}$=3,0 Hz). Nach der Deuterierung entfällt die NH-Kopplung, so daß für C-1 folgerichtig jetzt ein Dublett

($^3J_{5-H}$=6,0 Hz) resultiert. C-3 ist durch vicinale Kopplungen mit drei Methylgruppen zu einem Multiplett aufgespalten.

Eine Methylthiomethylen-Gruppierung läßt sich $^{13}$C-NMR-spektroskopisch eindeutig ausschließen. Hierfür müßten folgende zwei Signale zu finden sein:

1. Durch direkte Kopplung resultiert für eine S-$CH_3$-Gruppe ein Quartett, dessen einzelne Linien durch vicinale Kopplung mit den S-$CH_2$-Protonen zu je einem Triplett aufspalten.
2. Der S-$CH_2$-Kohlenstoff ergibt durch direkte Kopplung ein Triplett. Durch vicinale Kopplung mit den S-Methylprotonen resultiert für jede Triplettlinie ein Quartett.

Diese Aufspaltungsmuster sind jedoch in den $^{13}$C-NMR-Aufnahmen nicht zu sehen; dafür aber ist ein großes Quartett ($^1J_{CH_3}$=143 Hz) zu erkennen, bei dem jede Linie wiederum zu einem Quartett aufspaltet ($^3J_{CH_3SC}$=3,0 Hz), die sich durch vicinale Kopplung mit der anderen S-$CH_3$-Gruppe ergibt (Abb. 41).

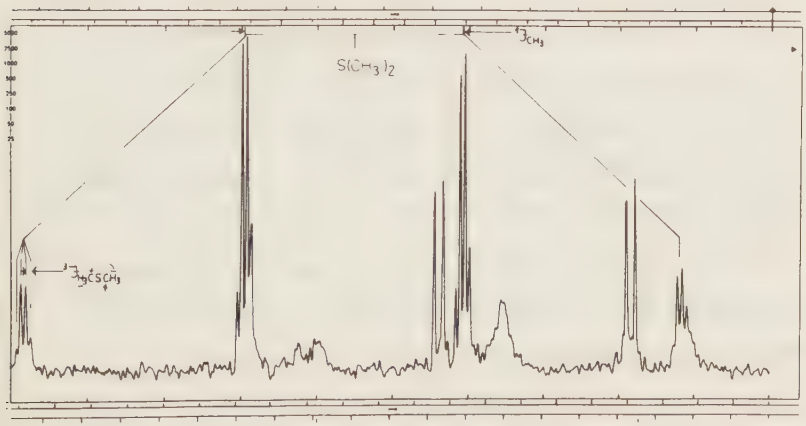
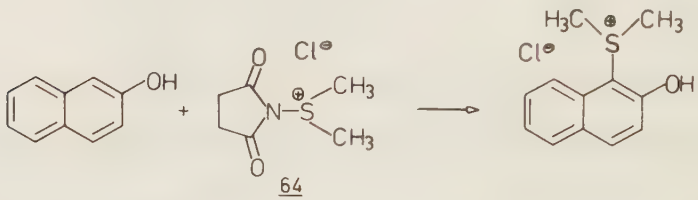



Abb. 41 : $^{13}$C-NMR-Spektrum von 71 in $CDCl_3$, $^1$H-gekoppelt, gedehnt

Da beide S-Methylgruppen chemisch gleich sind, resultieren identische Signale doppelter Intensität. Demnach muß dem Umsetzungsprodukt die Struktur von 71 zugeordnet werden.

Diese Versuchsergebnisse entsprechen damit denen von Vilsmaier und Sprügel [40], die 64 mit α- bzw. ß-Naphthol umsetzten (Schema 14).



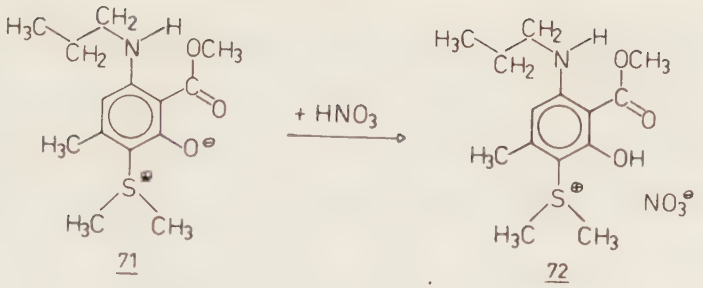
64

Schema 14

Da hier keine Base zugesetzt wurde, erhält man das entsprechende Sulfonium-chlorid.

Gassman und Amick führten die widersprüchlichen Ergebnisse darauf zurück, daß sie bei tieferen Temperaturen und mit Basenzusatz gearbeitet hatten. Doch selbst bei einer Reaktionstemperatur von -65° C und entsprechender Triethylaminzugabe gelangte ich wiederum zum Produkt 71. Bei ähnlichen Untersuchungen erhielten Claus und Rieder [41] in sehr geringer Ausbeute ein zu denen von Gassman und Amick analoges o-methylthiomethyliertes Phenol.

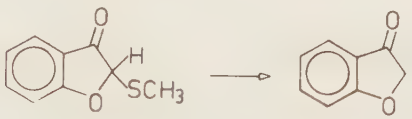
Versetzt man 71 mit der äquimolaren Menge Salpetersäure, resultiert das Salz 72, dessen Phenolproton $^1$H-NMR-spektroskopisch wieder nachweisbar ist.




71 72

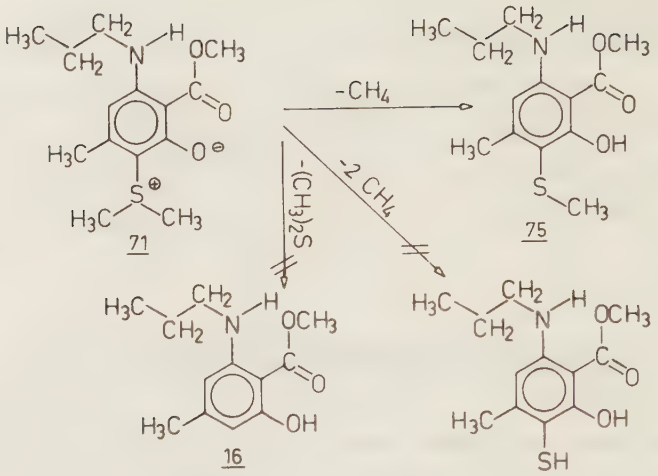
3.4.1. Verhalten von 71 gegenüber Raney-Nickel

Nach Kochen von 2-Methylthio-3-cumaranon (73) mit W-2-Raney-Nickel in einer Aceton-Methylenchlorid-Mischung erhielt Amick [42] unter Methylmercaptanabspaltung 3-Cumaranon (74).



73 74

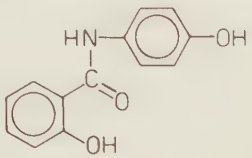
Die Umsetzung von 71 mit W-2-Raney-Nickel führte jedoch zu einer Verbindung, in der noch Schwefel nachzuweisen war. Die CHNS-Analyse und das $^1$H-NMR-Spektrum deuteten auf den Methylthioether 75 hin, was durch ein Massenspektrum der Substanz erhärtet wurde.




4. Herstellung von Aniliden

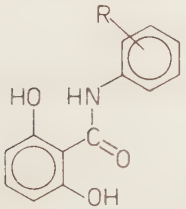
Die Darstellung verschiedener Anilide der 6-Amino-4-methyl-salicylsäurederivate schien aus mehreren Gründen sinnvoll.

Zum einen hatten Untersuchungen gezeigt, daß die schon beim Natriumsalicylat beobachtete choleretische Wirkung durch Modifikation der chemischen Struktur in der Wirksamkeit und der Verträglichkeit verbessert werden konnte [43]. Als besonders wirksam erwies sich das 4'-Hydroxy-salicylsäureanilid (76).

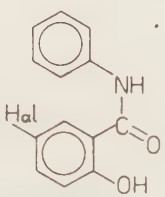


76

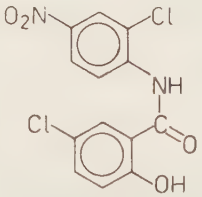
Zum anderen haben 2,6-Dihydroxy-benzoesäureanilide 77, die speziell im Anilid-Teil substituiert sind [44], und Halogen-salicylsäureanilide 78, von denen Niclosamid 79 das bekannteste Derivat sein dürfte [45, 46], sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin als Anthelminthika gute Erfolge aufzuweisen.




77



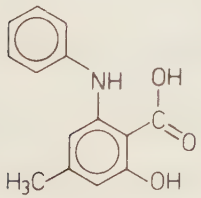

78



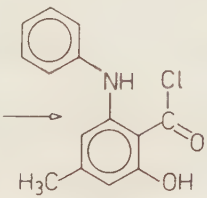

79

Ferner zeichnen sich die Halogen-salicylsäureanilide 78, die im Anilid-Teil ebenfalls halogeniert sind, durch antibakterielle und fungistatische Wirkung aus, so daß sie in einigen Präparaten im Handel zu finden sind (z.B. im Multifungin®).

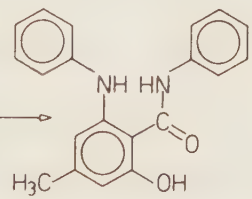
Die Synthese von 6-Anilino-4-methyl-salicylsäureanilid (82), ausgehend von der freien Säure 80, über das Säurechlorid 81, führte nur zu Ausbeuten bis 10% [5].




80



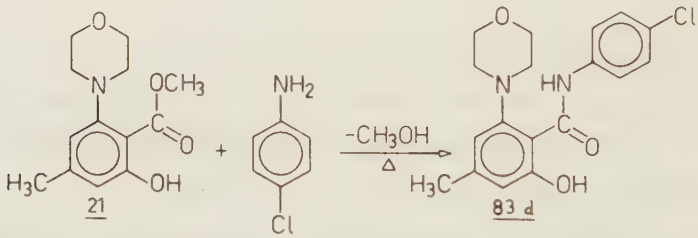

81




82

Zu guten Resultaten gelangte ich nach folgender Methode. Ich erhitzte eine Mischung jeweils verschiedener 6-Dialkylamino-4-methyl-salicylsäuremethylester mit wenig überschüssigem Anilin eine halbe Stunde bis fünf Stunden auf 180 bis 200° C, wobei nach dem Erkalten meist schon das kristalline Endprodukt ausfiel und entsprechend gereinigt wurde. Bei hochschmelzenden, substituierten Anilinen empfiehlt es sich, je nach der Größe des Ansatzes, etwas 1,2,4-Trichlorbenzol als Lösungsmittel hinzuzugeben.

Als Beispiel für diese Aminolysereaktionen sei hier die Umsetzung von 21 mit 4-Chloranilin zum 4'-Chlor-4-methyl-6-morpholino-salicylsäure-anilid (83d) angegeben.




Die eingetretene Reaktion ist $^{1}$H-NMR-spektroskopisch leicht zu erkennen (Abb. 42). Anstelle des Singuletts für die Protonen der Methylester-gruppe bei 3,96 ppm der Ausgangsverbindung 21 sind im aromatischen Bereich zwischen 7,23 und 7,77 ppm Signale zu sehen, die das für para-disubstituierte Benzole typische Aufspaltungsmuster eines AA'BB'-Systems [47] darstellen. Das NH-Anilid-proton tritt bei 13,01 ppm in Resonanz.

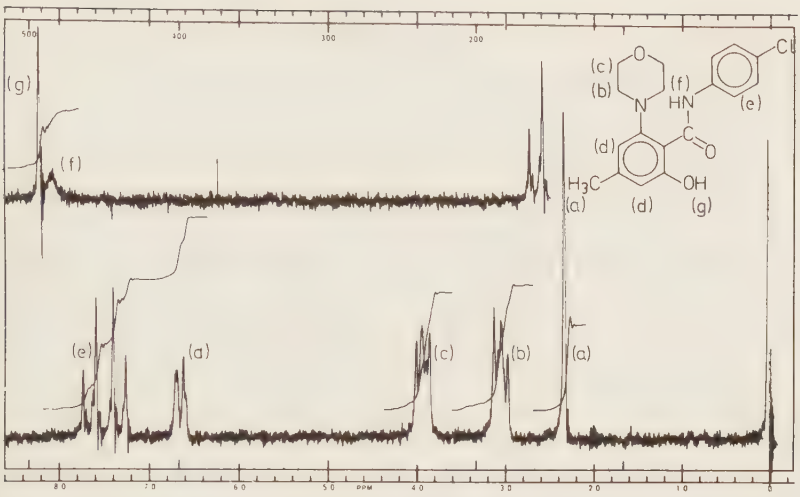
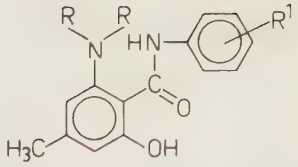



Abb. 42 : $^{1}$H-NMR-Spektrum von 83d in $CDCl_3$

Die Syntheseergebnisse der Anilide sind in der Tabelle (Tab. 4) zusammengefaßt.

Die Substanzen 83f, 84c und 85b zeigten im pharmakologischen Test bei therapeutisch verwertbaren Dosierungen keine anthelmintische Wirkung.

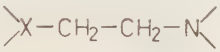



| | R1 \ R | -CH2-CH2-O-CH2-CH2- | | -CH2-(CH2)3-CH2- | | -CH2-(CH2)2-CH2- | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. | | 83 | | 84 | | 85 | |
| | | Ausb. (%) | Fp (°C) | Ausb.(%) | Fp(°C) | Ausb.(%) | Fp(°C) |
| a | -H | 51 | 152 | 45 | 140 | 35 | 110 |
| b | 4'-F | 46 | 105 | 64 | 173 | 38 | 116 |
| c | 3'-$CF_3$ | 48 | 136 | 52 | 141 | 35 | 123 |
| d | 4'-Cl | 30 | 185 | | | | |
| e | 2'-Cl 4'-Cl | 30 | 138 | 33 | 114 | | |
| f | 2'-Cl 6'-Cl | 42 | 180 | | | | |
| g | 2'-Cl 4'-Cl 6'-Cl | 35 | 140 | | | | |
| h | 2'-Cl 4'-$NO_2$ | 33 | 170 | | | | |

Tab. 4

## 5. Darstellung von Aminophenolethern

Zu völlig anderen pharmakologischen Eigenschaften der 6-Aminosalicylsäurederivate sollte die Reaktion der phenolischen OH-Gruppe mit ß-Chlorethyl-N,N-dialkylaminen führen. Die resultierenden Aminoethyl-phenolether könnten eine Antihistaminwirkung aufweisen, denn vergleicht man die bekannten Antihistaminika in ihrer Struktur, so läßt sich für die meisten von ihnen folgende gemeinsame Grundformel erkennen.



Nach dieser allgemeinen Formel kann man in folgende drei Grundtypen unterscheiden [48)]

a) Verbindungen mit Ethylendiamin-Struktur (X=N),

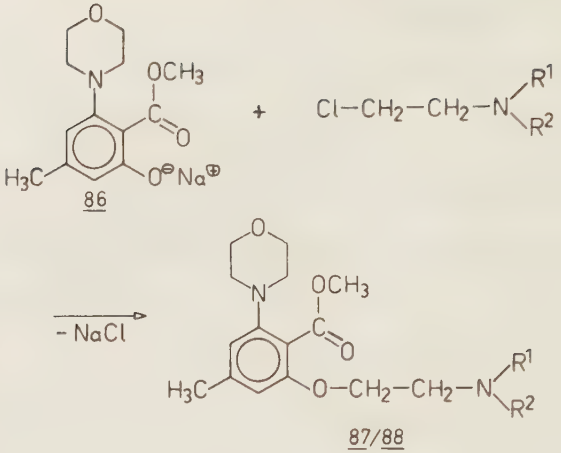
b) Verbindungen mit Monoethanolamin-Struktur (X=O),

c) Verbindungen mit Propylamin-Struktur (X=C).

Dazu kommen noch die Substanzen, die sich von tricyclischen Systemen, z.B. vom Phenothiazin, und anderen ableiten.

Die darzustellenden Ether sind nach diesem Schema dem Monoethanolamin-Typ zuzuordnen.

Das Natriumphenolat 86 reagiert mit ß-Chlorethyl-N,N-dialkylaminen zu den Ethern 87 und 88.



86 + Cl–CH$_2$–CH$_2$–N(R$^1$)(R$^2$)

- NaCl

87/88

| Nr. | $R^1$ | $R^2$ | Fp ( °C ) | Ausb. ( % ) |
|---|---|---|---|---|
| 87 | $-CH_3$ | $-CH_3$ | 37-38 | 38 |
| 88 | $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$ | | 58-60 | 57 |

Tab. 5 : Dargestellte Dialkylaminoethyl-phenylether

Das IR-Spektrum von 88 (Abb. 43) zeigt die Absorptionsbanden für Alkyl-arylether bei 1045 $cm^{-1}$ und 1270 $cm^{-1}$. Da durch die Veretherung der phenolischen OH-Gruppe die intramolekulare Wasserstoffbrücke zum Estercarbonylsauerstoff aufgehoben ist, tritt nun die Arylestercarbonylschwingung im typischen Bereich auf, hier bei 1730 $cm^{-1}$.

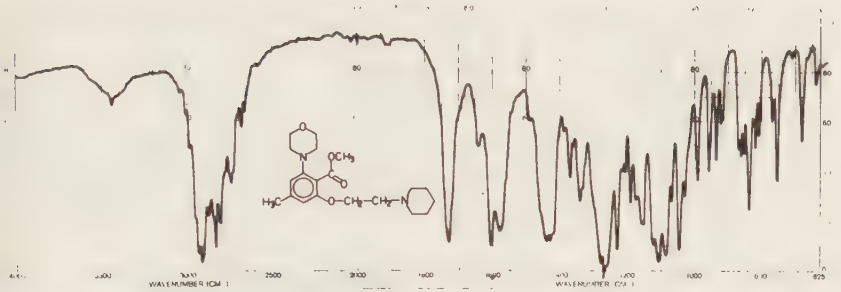


Abb. 43 : IR-Spektrum von 88 (KBr)

Neben den von der Ausgangssubstanz 21 her bekannten $^1$H-NMR-Signalen ist für die Protonen a des Piperidinringes bei 1,45 ppm ein breiter, nur andeutungsweise etwas aufgespaltener Peak zu erkennen. Zwischen 2,20 und 3,03 ppm liegen dicht nebeneinander und z.T. ineinander übergehend folgende Protonen-Resonanz-Signale: das Singulett der Aryl-$CH_3$-Gruppe (Protonen b), das Multiplett der $N(CH_2)_2$-Protonen des Piperidins (Protonen c), das durch Kopplung mit den Ether-$OCH_2$-Protonen zum Triplett aufgespaltene Signal der N-$CH_2$-Protonen der Seitenkette (J=6,0 Hz; Protonen d) und das Multiplett der N-Methylengruppen des Morpholins (Protonen e), so daß ihr Gesamtprotonenverhältnis (b+c+d+e) zu a wie 13:6 ist. Die Methylenprotonen h, die dem elektronegativeren Sauerstoff der Seitenkette benachbart sind, treten bei tieferem Feld (3,97 ppm) durch Kopplung mit d in Form eines Tripletts (J=6,0 Hz) in Resonanz. Die Protonen an C-3 und C-5 werden nach der Umsetzung isochron, so daß jetzt für beide zusammen nur noch ein leicht verbreitertes Signal bei 6,38 ppm erscheint (Abb. 44).

Die pharmakologischen Prüfungsergebnisse stehen noch aus.

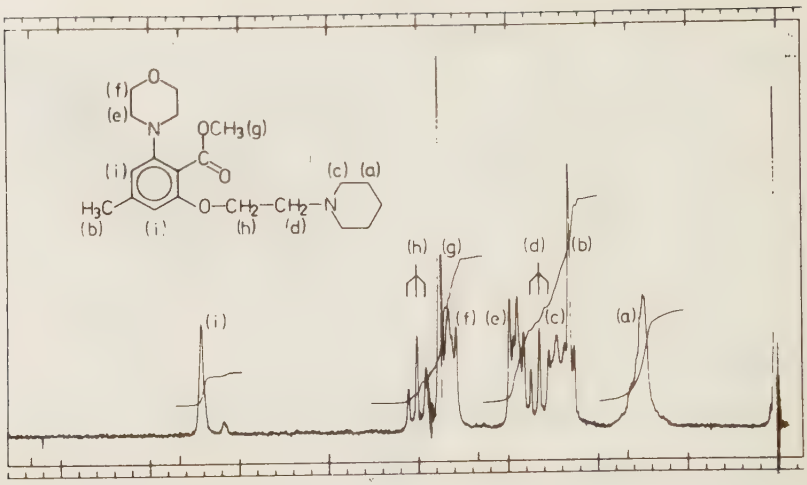


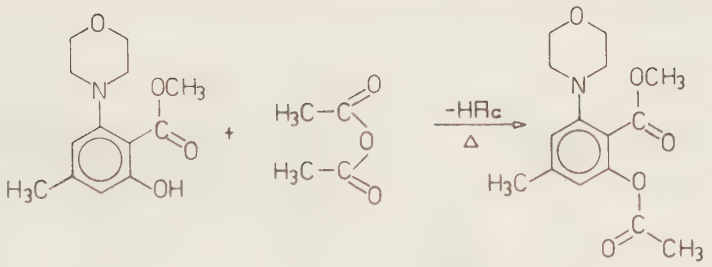

Abb. 44 : $^{1}$H-NMR-Spektrum von 88 in $CDCl_3$

## 6. Acetylierungsreaktionen

Da die freie Aminogruppe des Anilins Methämoglobin zu bilden vermag und p-Acetamino-phenole z.T. in vielen schmerzlindernden und fiebersenkenden Präparaten enthalten sind, lag es nahe, die primären und sekundären Aminogruppen zu acetylieren. Bei O-Acetylierung resultierte ein Derivat der Acetylsalicylsäure, auf deren Wirkung schon anfangs hingewiesen wurde.

### 6.1. Acetylsalicylsäurederivat von 21

Das Kochen von 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (21) mit der äquimolaren Menge frisch destilliertem Acetanhydrid in trockenem Xylol führte nach etwa vier Stunden zum acetylierten Produkt 89.



21 89

Das $^1$H-NMR-Spektrum (Abb. 45) von 89 zeigt ein zusätzliches Singulett bei 2,33 ppm für die Methylgruppe des Acetylrestes.

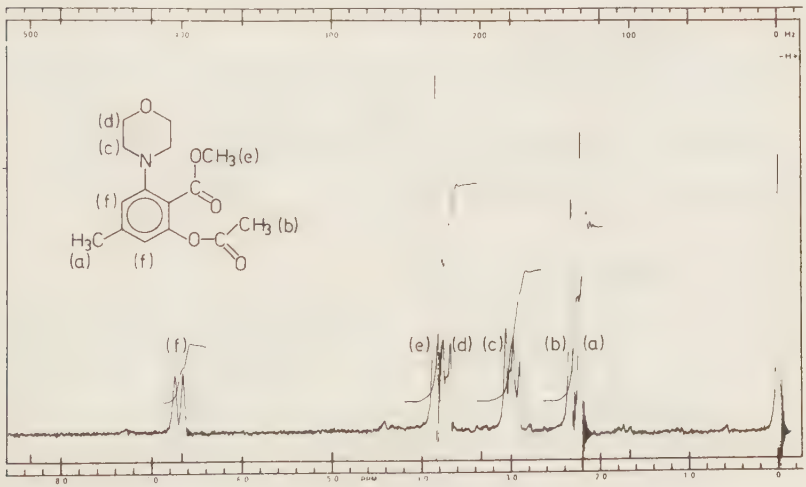



Abb. 45 : $^1$H-NMR-Spektrum von 89 in $CDCl_3$

Im IR-Spektrum der Substanz läßt sich bei 1765 $cm^{-1}$ und 1718 $cm^{-1}$ je eine Estercarbonylschwingung erkennen, von denen die Phenylestercarbonylgruppe bei höherer Frequenz absorbiert. Die ausgeprägten Banden bei 1275 $cm^{-1}$ und 1210 $cm^{-1}$ können

CO-Valenzschwingungen zugeordnet werden (Abb. 46).

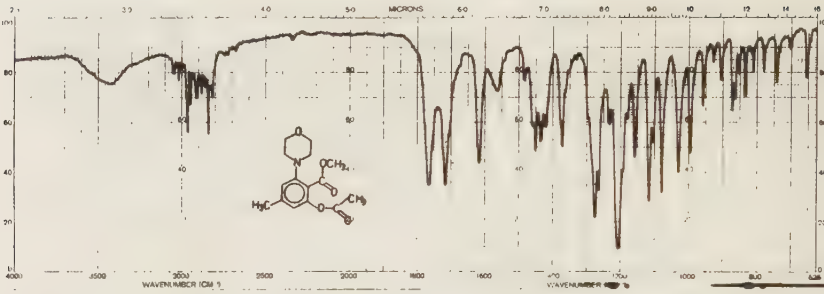
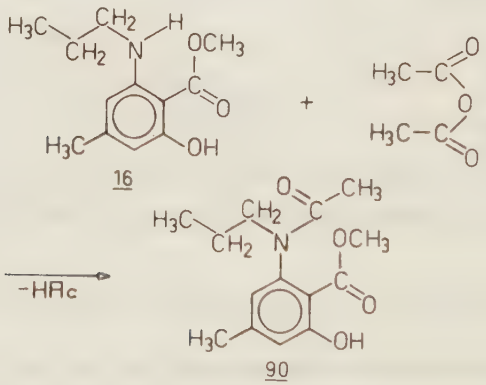


Abb. 46 : IR-Spektrum von 89 (KBr)

## 6.2. N-Acetylierungen

Die Umsetzung äquimolarer Mengen 4-Methyl-6-n-propylamino-salicylsäuremethylester (16) und Essigsäureanhydrid ergab das kristalline N-Acetylprodukt 90.



Die Acetylierung des Stickstoffs führt zur Aufspaltung des N-$CH_2$-Signals in zwei Multipletts um 2,89 und 3,94 ppm für je

ein Proton. Dieser Effekt läßt sich durch die stark herabgesetzte Durchschwingfrequenz des Acetyl-, des Phenyl- und des Propylrestes und des freien Elektronenpaares am Stickstoff erklären, so daß jetzt alle Elektronenpaare quasi fixiert sind, und die $N\text{-}CH_2$-Gruppe prochiral wird. Die beiden N-Methylenprotonen werden als AB-System (J=13 Hz) mit Schwerpunkt bei 3,46 ppm abgebildet, wie aus dem mit der Nachbarmethylengruppe entkoppelten $^1$H-NMR-Spektrum (Abb. 47b) zu sehen ist. In der gekoppelten Aufnahme (Abb. 47a) wird jede Linie des AB-Systems durch die nebenstehende $CH_2$-Gruppe zu einem Triplett aufgespalten, so daß durch Überlappung die beiden Multiplettsignale entstehen.

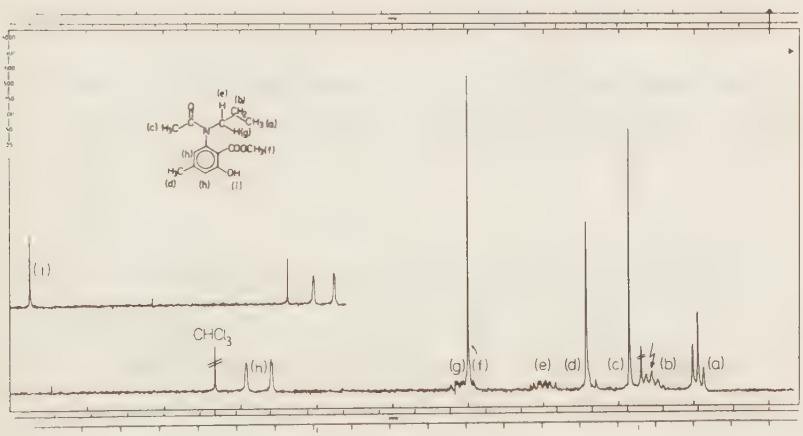



Abb. 47a : $^1$H-NMR-Spektrum von 90 in $CDCl_3$; 1200 Hz Aufnahme
(Das Chloroformsignal bei 7,24 ppm diente als Eichpeak.)

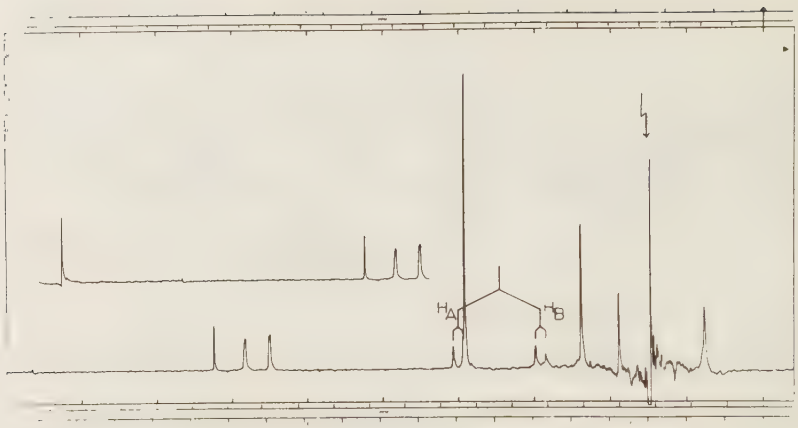
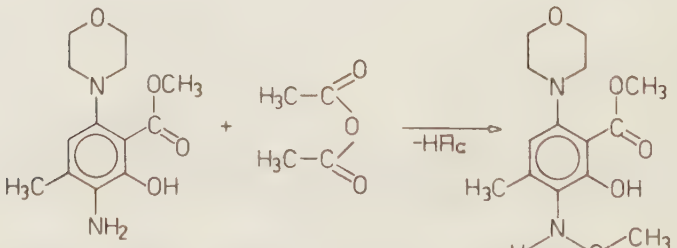



Abb. 47b : $^1$H-NMR-Spektrum von 90 in $CDCl_3$, C-$\underline{CH_2}$-C-entkoppelte Aufnahme (1200 Hz)

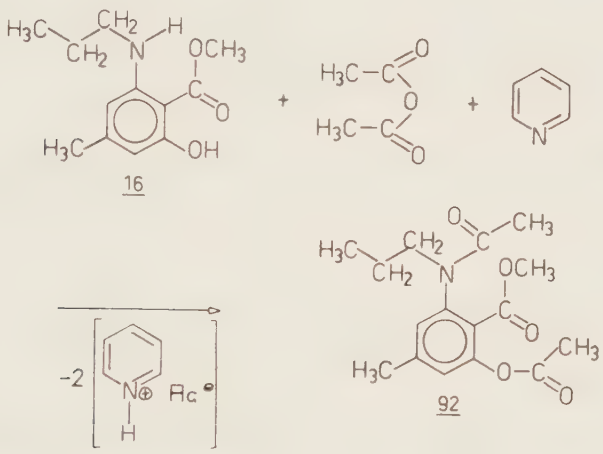
Ebenso wurde der 3-Amino-4-methyl-6-morpholino-salicylsäure-methylester (37) in das 3-N-Acetylamino-derivat 91 überführt.




37 91

## 6.3. N,O-Diacetylierungsprodukte

Führt man die Reaktion mit der doppeltmolaren Menge Acetanhydrid und mit Pyridin durch, so erhält man nach Luftbaddestillation des öligen Rohproduktes eine gelbe, äußerst zähe Flüssigkeit, das N,O-Diacetylderivat 92 von 16.

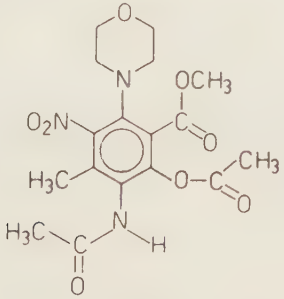


16

92

Die Verbindung 92 zeigte weder analgetische noch antiphlogistische Eigenschaften.

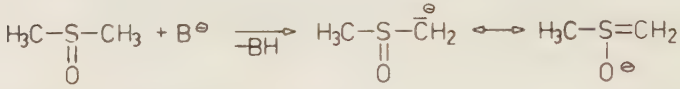
Auf gleichem Wege wurde 2-Acetoxy-3-acetylamino-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-salicylsäuremethylester (93) dargestellt.



93

7. Überführung des Salicylsäurederivates 21 in das β-Ketosulfoxid 97

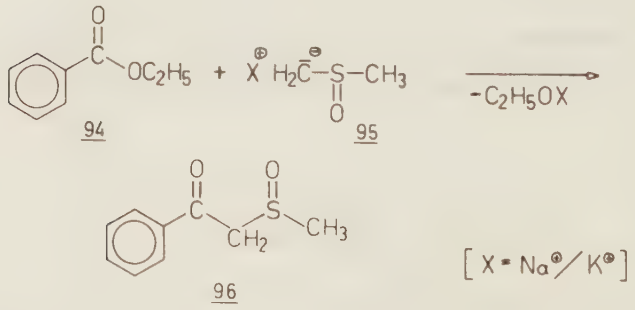
Das reaktive Verhalten von Dimethylsulfoxid (DMSO) läßt sich aus der Polarität der SO-Bindung ableiten. Durch den elektronegativeren Sauerstoff wird der Schwefel positiviert, was eine schwache Aktivierung einer CH-Bindung zur Folge hat. Mittels starker Basen vermag man ein Proton abzuspalten und erhält so das Methyl-sulfinyl-carbanion (Schema 15).



Schema 15

Als Basen finden meist Natriumhydrid oder Natriumamid [49], Kaliumtertiärbutylat [50] und auch Lithium-n-butylat [51] Verwendung.

So führte die Umsetzung von Benzoesäureethylester 94 mit Methyl-sulfinyl-carbanion 95 durch nucleophile Verdrängung des Ethylats zum 2-Methyl-sulfinyl-acetophenon (96) [49, 50].

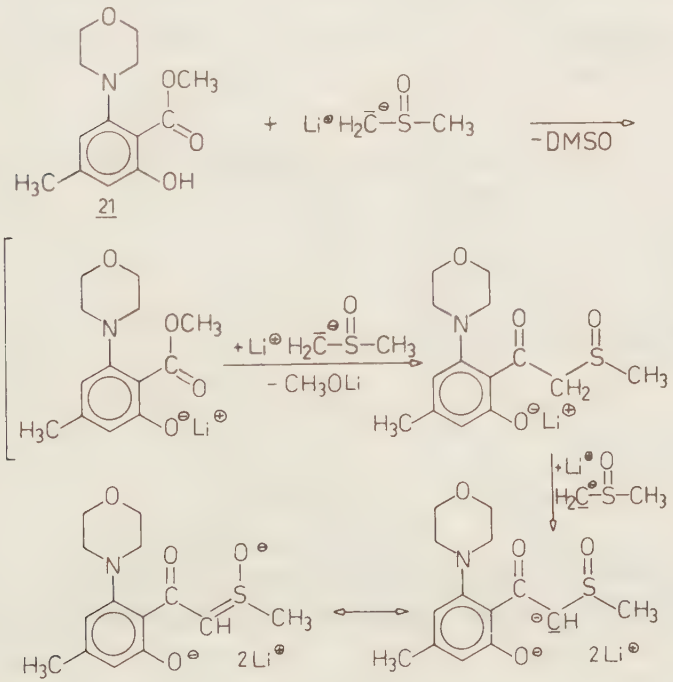


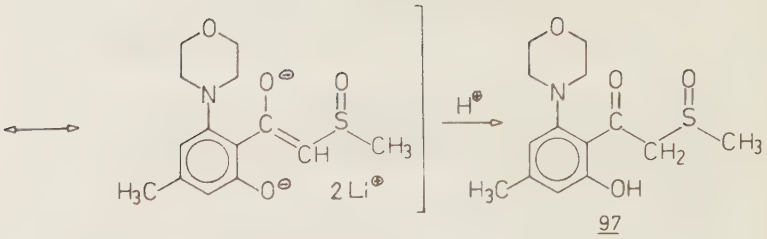
94 95 96

[X = Na⊕/K⊕]

Ich kam bei der Reaktion von 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäuremethylester (21) mit dem DMSO-Lithiumsalz in trockenem THF (unter Kühlung und Stickstoffbegasung) zum analogen Ergebnis, wobei die dreifachmolare Menge der Lithium-Verbindung von 95 eingesetzt werden mußte.

Zuerst fängt das acide phenolische Proton ein Carbanion ab. In der folgenden "Hauptreaktion" entsteht das ß-Ketosulfoxid des Lithiumphenolats, von dessen reaktiven Methylengruppe ein Proton mit einem dritten DMSO-Anion ein Molekül DMSO zurückbildet. Säurezugabe führt zum Endprodukt 97, dem 2'-Hydroxy-4'-methyl-2-methylsulfinyl-6'-morpholino-acetophenon.





97

Das $^1$H-NMR-Spektrum von 97 zeigt, daß das Singulett für die $SOCH_3$-Protonen b erwartungsgemäß bei tieferem Feld (2,67 ppm) erscheint als das der $CCH_3$-Protonen (2,33 ppm). Das Molekül besitzt durch die Sulfoxidgruppe ein Chiralitätszentrum. Daher werden die beiden Protonen am prochiralen C-Atom als AB-System mit Schwerpunkt um 4,84 ppm abgebildet, dessen A-Teil bei 5,22 ppm und dessen B-Teil bei 4,46 ppm in Resonanz tritt (Abb. 48).

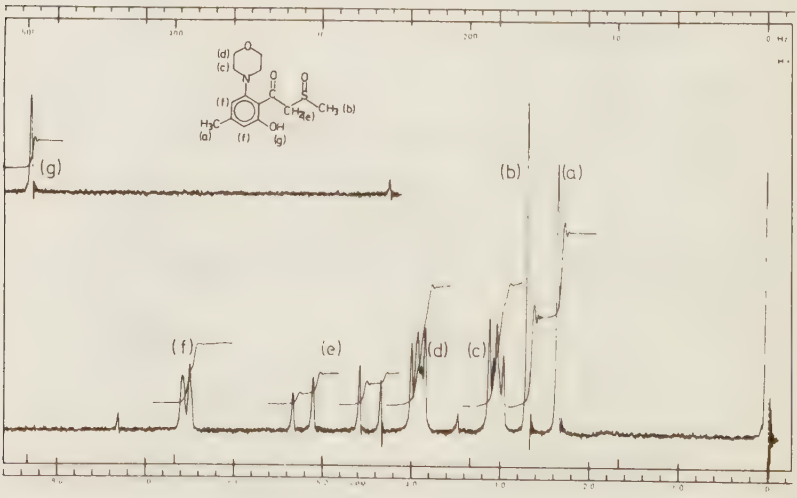
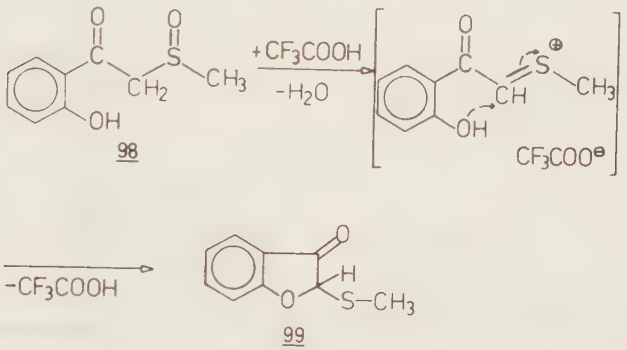



Abb. 48 : $^1$H-NMR-Spektrum von 97 in $CDCl_3$

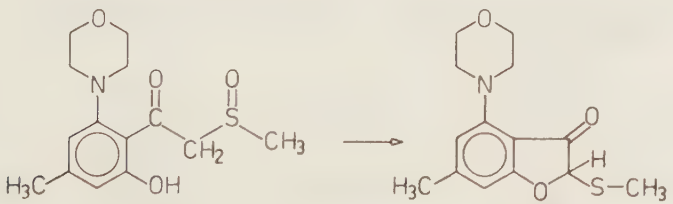
## 7.1. Cyclisierungsreaktion von 2'-Hydroxy-4'-methyl-2-methylsulfinyl-6'-morpholino-acetophenon (97)

Während Oikawa und Yonemitsu [52] bei der Umsetzung von ß-Ketosulfoxiden mit Trifluoressigsäureanhydrid über eine Pummerer-Reaktion [53] zu carbocyclischen Ringen kamen, erhielten Connor und v.Strandtmann [54] nach dem Kochen von 2-Hydroxy-1-[(methylsulfinyl)-acetyl]-benzol (98) mit Trifluoressigsäure 2-Methylthio-3(2H)-benzofuranon (99).




98 99

Das dreißigminütige Kochen vom ß-Ketosulfoxid 97 mit Trifluoressigsäure in Benzol unter Rückfluß führte in 35-prozentiger Ausbeute zum Ringschlußderivat 100.



97 100

Im $^1$H-NMR-Spektrum von 6-Methyl-2-methylthio-4-morpholino-3-oxo-benzoxol (100) sind neben den bekannten Signalen die zwei zu erwartenden Singuletts zu erkennen. Das für die S-Methylprotonen a erscheint bei 2,07 ppm; bei 5,52 ppm ist das Singulett für das Proton e zu sehen, das am chiralen Kohlenstoff haftet (Abb. 49).

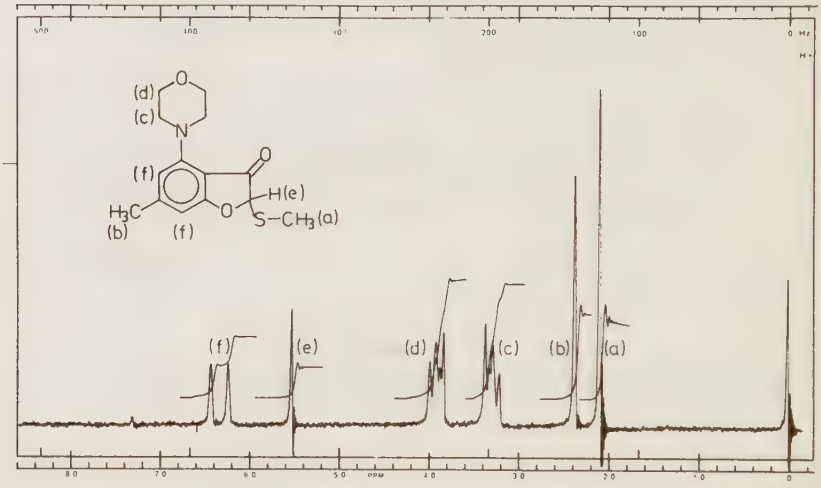
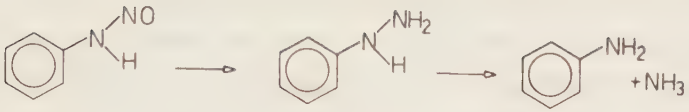



Abb. 49 : $^1$H-NMR-Spektrum von 100 in $CDCl_3$

8. Reduktion von 4-Methyl-6-N-nitrosanilino-salicylsäure-methylester (26)

Die beschriebenen katalytischen Hydrierungen (s.S. 38) führen bei aromatischen N-Nitrosaminen zu Arylhydrazinen, die durch reduktive Spaltung der N-N-Bindung Amin und Ammoniak ergeben (Schema 16).

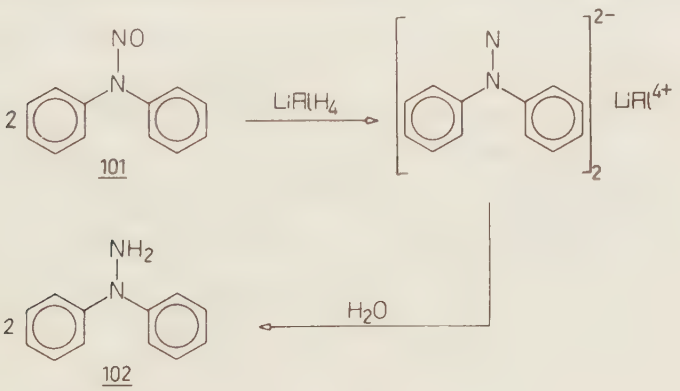


Schema 16

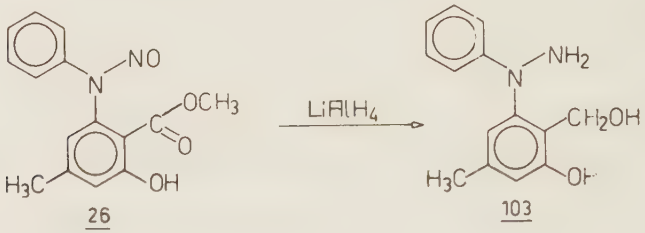
Da 26 durch Nitrosierung des Amins 17 hergestellt wurde, ist diese Spaltung in meinem Zusammenhang uninteressant. Somit ist das Reduktionsverfahren für diese Verbindung dann nicht anwendbar, wenn das Hydrazinderivat Endprodukt sein soll. Der 6-Hydrazino-salicylsäureester ist deshalb von Interesse, da man damit in einer Folgereaktion ein Pyrazolinonderivat erhalten kann.

Von den Pyrazolonen leiten sich eine Anzahl guter Antipyretika und leichter Analgetika ab. Bereits 1883 wurde ihr erster Vertreter, das Antipyrin, von Knorr synthetisiert. Bis in die neueste Zeit folgten eine große Anzahl weiterer Arzneimittel der Pyrazolon-Reihe.

Die Reduktion von N-Nitroso-diphenylamin (101) durch Lithium-Aluminium-hydrid in trockenem Ether führt in 90-prozentiger Ausbeute zum N,N-Diphenylhydrazin (102) [55].



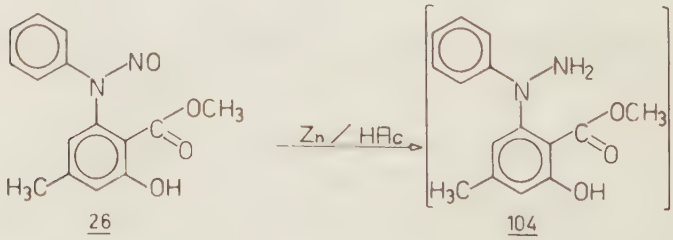
Diese unter recht milden Bedingungen ablaufende und zu hohen Ausbeuten führende Methode würde aber neben der N-NO-Gruppe auch den Carbonsäureester reduzieren und zwar zum Alkohol 103.




26 103

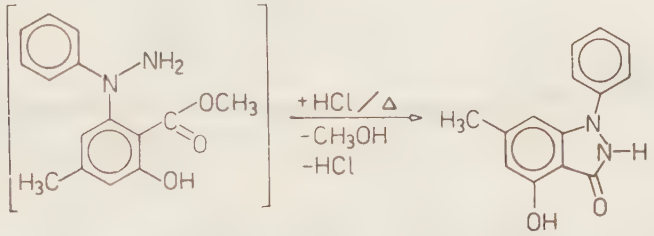
Um gezielt nur die N-NO-Gruppe ins Hydrazin zu überführen, unter Erhalt sämtlicher anderen funktionellen Gruppen, arbeitete ich nach einer etwas umständlichen Methode von Clusius und Vecchi [56].

Nach Zugabe von Zinkstaub zu einer ethanolischen Lösung von 4-Methyl-6-N-nitrosanilino-salicylsäuremethylester (26) tropfte ich langsam Eisessig zu. Während dieser Zeit (ca. eine Stunde) wurde die Reaktionsmischung auf 4 bis 8° C gekühlt. Innerhalb einer Stunde erwärmte ich langsam auf 30° C. Anschließend wurde zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und entsprechend aufgearbeitet.




26 104

Die freie Base 104 konnte nicht isoliert werden. Um das Hydrochlorid zu erhalten, versetzte ich eine heiße, gesättigte Lösung des Rohproduktes 104 in Ethanol mit konzentrierter Salzsäure, worauf sich die Lösung grün färbte. In der Kälte fielen Kristalle aus, die nach Umkristallisieren durch Daten des $^1$H-NMR-Spektrums und der CHN-Analyse als das Ringschlußprodukt 105 identifiziert wurde.




104 105

Im $^1$H-NMR-Spektrum von 4-Hydroxy-6-methyl-3-oxo-1-phenyl-benzo-1,2-diazol (105) ist für die $CH_3$-Protonen ein Singulett bei 2,37 ppm zu erkennen, während die beiden isolierten Aromatenprotonen bei 6,39 und 7,00 ppm jeweils ein schmales, nur andeutungsweise aufgespaltenes Multiplett ergeben; sie sehen wie unscharf aufgelöste Singuletts aus. Die N-1-Phenylprotonen treten als Multiplett zwischen 7,20 und 7,83 ppm in Resonanz. Im Bereich zwischen 5,6 und 8,0 ppm ist die Grundlinie zwischen den beschriebenen Signalen leicht gewölbt, so daß das OH- und das NH-Proton vermutlich hier zu finden sind, was auch durch das Integralverhältnis der Signale von 8,0 bis 5,8 ppm zur $CH_3$-Gruppe (9:3) angezeigt wird (Abb. 50).

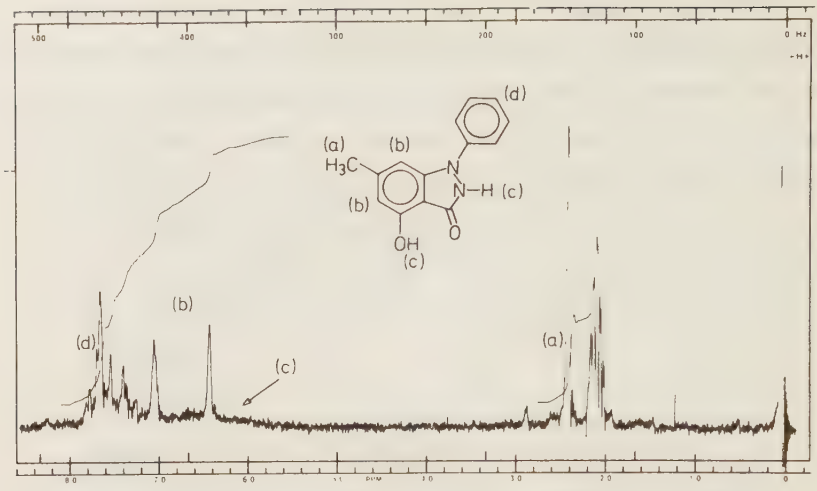
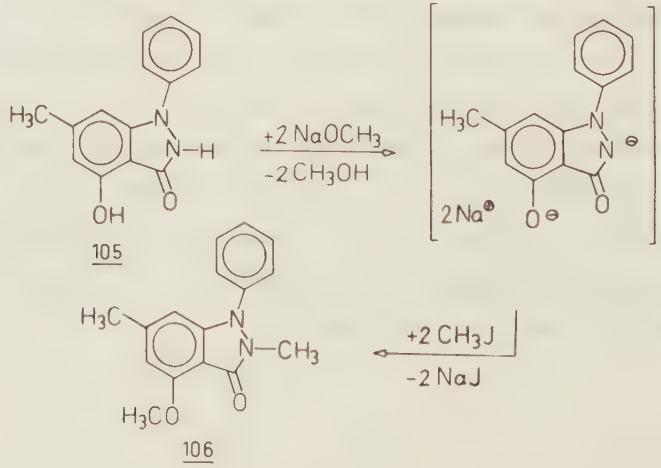



Abb. 50 : $^{1}$H-NMR-Spektrum von 105 in $CD_3COCD_3$

## 8.1. Methylierung von 4-Hydroxy-6-methyl-3-oxo-1-phenyl-benzo-1,2-diazol (105)

Die Umsetzung von 105 in Natriummethanolat mit Methyljodid [57] führte zum 4-Methoxy-2,6-dimethyl-3-oxo-1-phenyl-benzo-1,2-diazol (106).



Das $^1$H-NMR-Spektrum der Substanz zeigt zwei zusätzliche scharfe Singuletts. Das Signal der N-$CH_3$-Protonen erscheint bei 3,23 ppm und das der O-$CH_3$-Protonen bei 3,97 ppm (Abb. 51).

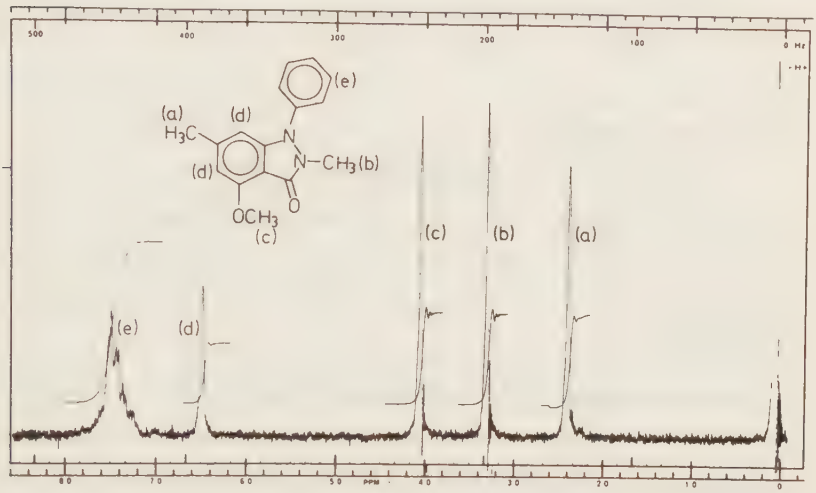


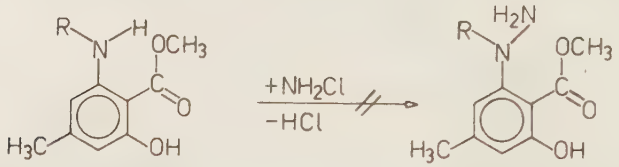

Abb. 51 : $^1$H-NMR-Spektrum von 106 in $CDCl_3$

Die Testergebnisse auf pharmakologische Wirksamkeit stehen noch aus.

## 8.2. Weitere Syntheseversuche für 6-Hydrazino-4-methylsalicylsäuremethylester

Um dem möglicherweise cancerogenen Nitrosamin 26, das bei der Synthese des Hydrazinderivates 104 benötigt wird, auszuweichen, war es nötig, nach anderen Darstellungsmöglichkeiten für 104 zu suchen. Folgende zwei Methoden, bei denen formal ein Wasserstoff durch die $NH_2$-Gruppe ersetzt wird, sind versucht worden.

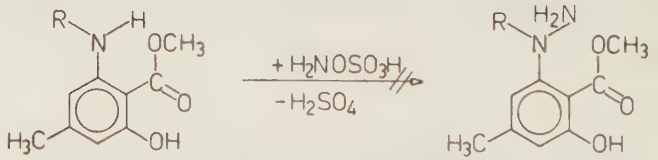
Die Methode von Audrieth, der die Raschig'sche Hydrazinsynthese mit Erfolg auf primäre [58] und sekundäre [59] Amine übertragen und so monosubstituierte und asymmetrisch disubstituierte Hydrazine dargestellt hat, führte wohl deshalb nicht zum Ziel, da der Autor lediglich aliphatische Amine eingesetzt hat (Schema 17)




[R = -(n)C3H7 / -C6H5]

Schema 17

Auch die Versuche, die Verbindungen 16 und 17 mit Hilfe von Hydroxylamin-O-sulfonsäure [60] in die entsprechenden Hydrazine zu überführen, schlugen fehl. Es wurden jeweils die Ausgangsverbindungen zurückgewonnen (Schema 18).




[R = -(n)C3H7 / -C6H5]

Schema 18

## 9. Zusammenfassung

Zu Beginn der Arbeit werden einige 6-Amino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester durch Umsetzung der entsprechenden Enamine mit Trifluoressigsäure dargestellt und ihre spektroskopischen Eigenschaften an Hand des 4-Methyl-6-morpholino-salicylsäurederivates beschrieben.

Das folgende Kapitel befaßt sich mit elektrophilen Substitutionsreaktionen dieser Verbindungsklasse.

Während die Nitrosierung eines tertiären Aminoderivates der Salicylsäuremethylester, wie $^{13}$C-NMR-spektroskopisch eindeutig gezeigt wird, zum C-3 NO-substituierten Produkt führt, erhält man beim Einsatz von sekundären Amino-salicylsäurederivaten C-5-nitrosierte Verbindungen, die aus den primär gebildeten Nitrosaminen durch eine Fischer-Hepp-Umlagerung entstehen.

Die Nitrierung von 2-Hydroxy-4-methyl-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester führt ebenso zum 3,5-Dinitro-nitramin wie die Umsetzung vom 6-Dimethylamino-derivat mit Ammonium-cer(IV)-nitrat, wobei hier noch eine Demethylierung auftritt. Bei der Nitrierung der 6-Morpholino-verbindung erhält man je nach Reaktionsbedingung ein 3,5-Dinitro- oder ein C-3 Mononitro-produkt. Das C-5-nitrierte Derivat fällt lediglich als Nebenprodukt an, was sich aus der sterisch ungünstigen 5-Stellung ergibt, da an C-6 der Morpholin-substituent haftet.

Die Bromierung führt ebenfalls zu C-3-Mono- und 3,5-Di-brom-produkten.

Bei der Reaktion mit Thallium(III)-salzen erhält man beim 6-Morpholino-derivat ein dimeres Produkt, während bei sekundären Aminoverbindungen jeweils eine Aryl-thalliumverbindung resultiert,

die in einer Folgereaktion zum 6-Amino-5-jod-4-methyl-salicylsäuremethylester führt.

Als letzte elektrophile Substitution wird die Umsetzung mit einem Azasulfoniumsalz beschrieben, die das Dimethylsulfoniophenolat 71 ergibt.

Es schließen sich Beschreibungen der Darstellungen und der spektroskopischen Eigenschaften von Aniliden, ß-Amino-phenolethern und O-, N- und O,N-Acetylierungsprodukten an, und die Umsetzung von DMSO-Carbanion mit 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester zum ß-Ketosulfoxid, das mit Trifluoressigsäure zum 6-Methyl-2-methylthio-4-morpholino-3-oxo-benzoxol (100) cyclisiert, wird aufgezeigt.

Das letzte Kapitel befaßt sich mit der Synthese von 4-Hydroxy-6-methyl-3-oxo-1-phenyl-1,2-benzodiazol (105), sowie dessen O,N-Dimethyl-produkt.

# Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Gerät bestimmt.

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer 257 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen. Es werden jeweils die charakteristischen Banden in der Einheit $cm^{-1}$ angegeben. Ihre Intensitäten werden durch die Abkürzungen s (strong), m (middle) und w (weak) ausgedrückt.

Für die Aufnahme der $^{1}H$-NMR-Spektren standen die Kernresonanzspektrometer T-60, A-60-A und XL-100 (mit TT 100 Fourier-System) der Fa. Varian zur Verfügung. Die Meßtemperatur betrug $40^{\circ}$ C. Die Verschiebungswerte in ppm beziehen sich auf die $\delta$-Skala und wurden mit TMS als innerem Standard gemessen (mit Ausnahme von Aufnahmen mit dem Gerät Varian XL 100, bei denen das Chloroformsignal bei 7,24 ppm als Eichpeak diente). Folgende Abkürzungen werden verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, qi = Quintett, m = Multiplett und bs = breites Signal. Bei Multipletts wird die Lage des Mittelpunktes angegeben.

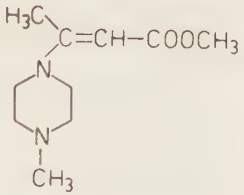
Die $^{13}C$-NMR-Spektren wurden mit dem Spektrometer Varian XL 100 bei einer Meßtemperatur von $40^{\circ}$ C aufgezeichnet. Als innerer Standard dienten die Lösungsmittelsignale ($CDCl_3$ bzw. $CD_2Cl_2$). Die Verschiebungswerte werden in ppm ($\delta$-Skala) angegeben. Es werden die oben genannten Abkürzungen verwendet.

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät Varian MAT 111 bei 80 eV durchgeführt.

Bei den Elementaranalysen wurden die Stickstoffwerte mit dem CHN-Analyser 185 der Fa. Hewlett-Packard und die Kohlenstoff- und Wasserstoffwerte mit dem CH-Analysator nach F. Salzer CWH erhalten. Chlor und Brom wurden nach der Schöninger-Methode teils

mit 0,02 N-Silbernitratlösung potentiometrisch und teils mit 0,01 N-Quecksilberperchloratlösung gegen Diphenylcarbazon als Indikator titriert. Nach Aufschluß nach der Schöninger-Methode erfolgte die Jodbestimmung nach dem EAB (leicht modifiziert); es wurde mit 0,1 N-Natriumthiosulfat gegen Stärke titriert. Ebenfalls nach Schöninger wurde der Schwefel durch Titration mit 0,02 M-Bariumperchloratlösung (Indikator: Thorin/Methylenblau) bestimmt.

3-(N-Methyl)-piperazino-2-butensäure-methylester (13)



Eine Lösung von 11,61 g (0,1 mol) Acetessigsäuremethylester und 10,01 g (0,1 mol) N-Methyl-piperazin in 100 ml Benzol wird solange am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt, bis sich die entsprechende Menge Wasser gebildet hat. Das Lösungsmittel wird am Rotavapor verjagt und die zurückbleibende, ölige Flüssigkeit im Feinvakuum destilliert.

Blaßgelbe, ölige Flüssigkeit.

Ausbeute : 10,88 g (55 % d.Th.)

Sdp. : 95° C / 0,01 Torr

Analyse : ($C_{10}H_{18}N_2O_2$) MG : 198,27

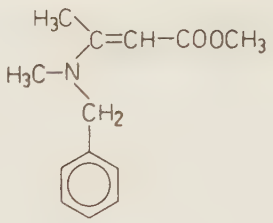
Ber. : 60,58 % C 9,15 % H 14,13 % N

Gef. : 60,62 % C 9,21 % H 14,41 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,25 (s, C-$CH_3$); 2,35 (m, 2 Piperazin-$CH_2$: C-3', C-5'); 2,38 (s, N-$CH_3$); 3,26 (m, 2 Piperazin-$CH_2$: C-2', C-6'); 3,55 (s, Ester-$CH_3$); 4,75 (s, Vinyl-CH)

IR (Film) : 1690 (s, Ester-CO); 1580 (s, konj. C=C); 1135 (s, C-O)

3-(N-Methyl)-benzylamino-2-butensäure-methylester (14)



Analog 13 aus Acetessigsäuremethylester und N-Methyl-benzylamin.

Schwach gelbliche Flüssigkeit.

Ausbeute : 14,22 g (65 % d.Th.)

Sdp. : 118° C / 0,01 Torr

Analyse : ($C_{13}H_{17}NO_2$) MG : 219,28

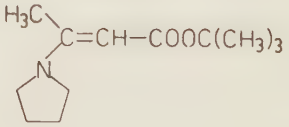
Ber. : 71,21 % C 7,81 % H 6,39 % N

Gef. : 71,03 % C 7,65 % H 6,47 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,50 (s, C-$CH_3$); 2,82 (s, N-$CH_3$); 3,57 (s, Ester-$CH_3$); 4,43 (s, N-$CH_2$); 4,73 (s, Vinyl-CH); 7,26 (m, 5 aromat. H)

IR (Film) : 1685 (s, Ester-CO); 1573 (s, konj. C=C); 1140 (s, C-O)

3-Pyrrolidino-2-butensäure-tertiärbutylester (15)



Analog 13 aus Acetessigsäuretertiärbutylester und Pyrrolidin.

Der feste Rückstand wird aus Ether umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 17,05 g (80 % d.Th.)

Schmp. : 106° C

Analyse : ($C_{12}H_{21}NO_2$) MG : 213,24

Ber. : 68,21 % C 10,02 % H 6,63 % N

Gef. : 68,22 % C 10,23 % H 6,81 % N

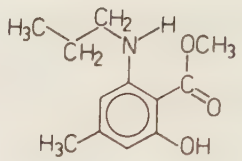
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,46 (s, O-C($CH_3$)$_3$); 1,90 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-3', C-4'); 2,41 (s, C-$CH_3$); 3,27 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-2', C-5'); 4,39 (s, Vinyl-H)

IR (Film) : 1675 (s, Ester-CO); 1585 (s, konj. C=C); 1130 (s, C-O)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 6-Amino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester

0,1 Mol 3-Amino-crotonsäure-methylester werden unter Kühlung mit 11,4 g (0,1 mol) Trifluoressigsäure versetzt. Die Mischung wird vier Tage bei 40 bis 45° C gerührt. Das Reaktionsprodukt wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Natriumcarbonat neutralisiert. Das Endprodukt wird entsprechend gereinigt.

2-Hydroxy-4-methyl-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester (16)



Aus 7.

Das feste Endprodukt wird abgesaugt und aus n-Hexan umkristallisiert.

Hellgelbliche Kristalle.

Ausbeute : 4,68 g (42 % d.Th.)

Schmp. : 77° C

Analyse : ($C_{12}H_{17}NO_3$) MG : 223,27

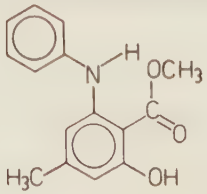
Ber. : 61,12 % C 9,62 % H 8,91 % N

Gef. : 61,07 % C 9,43 % H 8,82 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,00 (t, Propyl-$CH_3$); 1,69 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$); 2,22 (s, Aryl-$CH_3$); 3,10 (q, HN-$\underline{CH_2}$-$CH_2$); 3,94 (s, Ester-$CH_3$); 5,94 u. 6,07 (2m, 3-H u. 5-H); 6,78 (bs, NH); 11,00 (s, OH)

IR (KBr) : 3445 (s, NH); 1640 (s, Ester-CO); 1575 (s, Aromat); 1095 (s, C-O)

6-Anilino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester (17)



Aus 8.

Das feste Endprodukt wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 4,50 g (35 % d.Th.)

Schmp. : 88° C

Analyse : ($C_{15}H_{15}NO_3$) MG : 257,29

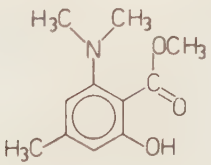
Ber. : 70,02 % C 5,88 % H 5,44 % N

Gef. : 70,04 % C 5,90 % H 5,54 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,14 (s, Aryl-$CH_3$); 4,00 (s, Ester-$CH_3$); 6,23 u. 6,45 (2m, 3-H u. 5-H); 7,25 (m, 5 aromat. H); 8,39 (bs, NH); 10,84 (s, OH)

IR (KBr) : 3420 (s, NH); 1655 (s, Ester-CO); 1627 u. 1570 (s, Aromat); 1088 (s, C-O)

6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester (18)




Aus 9.

Das Endprodukt wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, das Lösungsmittel verdampft und das zurückbleibende Öl im Feinvakuum destilliert.

Blaßgelbe, ölige Flüssigkeit.

Ausbeute : 7,32 g (70 % d.Th.)

Sdp. : 80-82° C / 0,01 Torr

Analyse : ($C_{11}H_{15}NO_3$) MG : 209,24

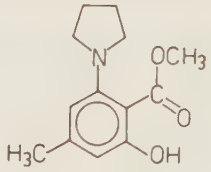
Ber. : 63,14 % C 7,23 % H 6,69 % N

Gef. : 63,21 % C 7,06 % H 6,45 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,18 (s, Aryl-$CH_3$); 2,76 (s, $N(CH_3)_2$); 3,85 (s, Ester-$CH_3$); 6,16 u. 6,20 (2m, 3-H u. 5-H); 10,64 (s, OH)

IR (Film) : 1645 (s, Ester-CO); 1615 u. 1575 (s, Aromat); 1090 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino-benzoesäure-methylester (19)




Aus 10.

Das feste Endprodukt wird abgesaugt und aus n-Hexan umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 6,12 g (52 % d.Th.)

Schmp. : 72° C

Analyse : ($C_{13}H_{17}NO_3$) MG : 135,31

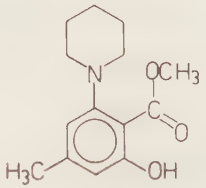
Ber. : 66,36 % C 7,28 % H 5,95 % N

Gef. : 66,12 % C 7,52 % H 5,76 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,90 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-3', C-4'); 2,25 (s, Aryl-$CH_3$); 3,25 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-2', C-5'); 3,93 (s, Ester-$CH_3$); 6,16 u. 6,23 (2m, 3-H u. 5-H); 9,62 (bs, OH)

IR (KBr) : 3100 (w, OH verbrückt); 1640 (s, Ester-CO); 1610 u. 1555 (s, Aromat); 1090 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzoesäure-methylester (20)




Aus 11.

Das Endprodukt wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt, das Lösungsmittel verdampft und das zurückbleibende Öl im Feinvakuum destilliert. Nach einigen Stunden erstarrt die Flüssigkeit; es wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 5,60 g (45 % d.Th.)

Schmp. : 74° C

Analyse : ($C_{14}H_{19}NO_3$) MG : 249,31

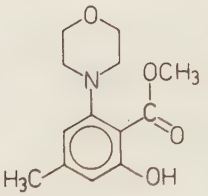
Ber. : 67,44 % C 7,68 % H 5,61 % N

Gef. : 67,71 % C 7,87 % H 5,41 % N

$^1$H-NMR ($CCl_4$) : 1,58 (m, 3 Piperidin-$CH_2$ : C-3', C-4', C-5'); 2,22 (s, Aryl-$CH_3$); 2,87 (m, 2 Piperidin-$CH_2$ : C-2', C-6'); 3,90 (s, Ester-$CH_3$); 6,18 u. 6,32 (2m, 3-H u. 5-H); 10,94 (s, OH)

IR (KBr) : 3250 (w, OH verbrückt); 1650 (s, Ester-CO); 1610 u. 1568 (s, Aromat); 1150 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (21)



Aus 12.

Das feste Endprodukt wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 7,92 g (63 % d.Th.)

Schmp. : 116° C

Analyse : ($C_{13}H_{17}NO_4$) MG : 251,28

Ber. : 62,13 % C 6,81 % H 5,57 % N

Gef. : 61,98 % C 6,77 % H 5,34 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,26 (t, Aryl-$CH_3$); 2,96 (m, $N(CH_2)_2$);
3,81 (m, $O(CH_2)_2$); 3,92 (s, Ester-$CH_3$);
6,25 (m, 3-H); 6,45 (m, 5-H); 11,09 (s, OH)

IR (KBr) : 1645 (s, Ester-CO); 1610 u. 1573 (s, Aromat);
1115 (s, C-O)

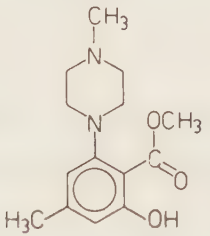
$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 22,01 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=125 Hz; t, $^3J_{3-H}$ = $^3J_{5-H}$=5,0 Hz;
52,06 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=150 Hz;
53,57 ($N(CH_2)_2$); t, $^1J$=135 Hz;
67,03 ($O(CH_2)_2$); t, $^1J$=145 Hz;
103,58 (C-1); q, $^3J_{3-H}$=$^3J_{5-H}$=$^3J_{OH}$=5,0 Hz;
110,47 (C-5); d, $^1J$=160 Hz;
111,88 (C-3); d, $^1J$=163 Hz;
146,03 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=5,5 Hz; d, $^4J_{OH}$=1,2 Hz;

154,30 (C-6); s;

163,28 (C-2); d, $^{2}J_{3-H}$=2,2 Hz; d, $^{2}J_{OH}$=4,5 Hz;

171,38 (C-1'); q, $^{3}J_{COCH_3}$=4,0 Hz

2-Hydroxy-4-methyl-6-(N-methyl)piperazino-benzoesäure-methylester (22)



Aus 13.

Zur Cyclisierung wird hier die doppeltmolare Menge Trifluoressigsäure eingesetzt. Das Endprodukt wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, das Lösungsmittel verdampft und das verbleibende Öl im Feinvakuum destilliert. Nach zwei Tagen bilden sich farblose, analysenreine Kristalle aus.

Ausbeute : 1,06 g (8 % d.Th.)

Schmp. : 109° C

Analyse : ($C_{14}H_{20}N_2O_3$) MG : 264,32

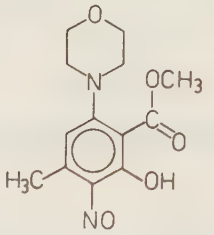
Ber. : 63,62 % C 7,63 % H 10,60 % N

Gef. : 63,33 % C 7,83 % H 10,46 % N

$^{1}$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,27 (s, Aryl-$CH_3$); 2,35 (s, N-$CH_3$);
2,55 (m, 2 Piperazin-$CH_2$ : C-3', C-5');
3,02 (m, 2 Piperazin-$CH_2$ : C-2', C-6');
3,94 (s, Ester-$CH_3$); 6,32 u. 6,45 (2m, 3-H u. 5-H); 11,04 (s, OH)

IR (KBr) : 1730 (s, Ester-CO); 1615 (Aromat); 1083 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3-nitroso-benzoesäure-methylester (25)




2,51 g (0,01 mol) von 21 werden in eine Lösung von 2 ml konzentrierter Salzsäure in 10 ml Ethanol gegeben. Zu der auf 0° C abgekühlten Mischung wird langsam eine Lösung von 0,71 g (0,01 mol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser unter Kühlung zugetropft. Anschließend wird noch drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, erst mit kaltem Wasser und dann mit einer Wasser-Ethanol-Mischung (1:1) gewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert.

Rote Kristalle.

Ausbeute : 1,93 g (54 % d.Th.)

Schmp. : 175° C

Analyse : ($C_{13}H_{16}N_2O_5$) MG : 280,28

Ber. : 55,70 % C 5,75 % H 9,99 % N

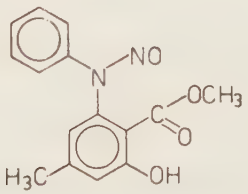
Gef. : 55,74 % C 5,69 % H 9,81 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,27 (s, Aryl-$CH_3$); 3,48 (m, $N(CH_2)_2$);
3,73 (m, $O(CH_2)_2$); 3,80 (s, Ester-$CH_3$);
6,48 (m, 5-H); 18,81 (s, OH)

IR (KBr) : 1710 (s, Ester-CO); 1610 (s, Aromat);
1530 (m, C-NO); 1108 (s, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 17,99 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=130 Hz; d, $^3J_{5-H}$=6,0 Hz;
50,98 ($N(CH_2)_2$); t, $^1J$=140 Hz;
52,70 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=145 Hz;
66,65 ($O(CH_2)_2$); t, $^1J$=148 Hz;
105,51 (C-1); d, $^3J_{5-H}$=5,0 Hz;
116,11 (C-5); d, $^1J$=162 Hz; q, $^3J_{CH_3}$=6,3 Hz;
144,68 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=6,5 Hz; d, $^2J_{5-H}$=1,8 Hz;
147,11 (C-3); d, $^3J_{5-H}$=9,0 Hz; d, $^3J_{OH}$=6,0 Hz;
q, $^3J_{CH_3}$=3,5 Hz;
159,48 (C-2); s;
167,21 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=4,0 Hz; d, $^4J_{5-H}$=1,8 Hz;
174,64 (C-6); qi, $^3J_{N(CH_2)_2}$=2,3 Hz

2-Hydroxy-4-methyl-6-(N-nitrosanilino)-benzoesäure-methylester (26)




Analog 25 aus 17 und Natriumnitrit. Es wird aus Ethanol umkristallisiert.

Helle, gelblich-braune Kristalle.

Ausbeute : 2,09 g (73 % d.Th.)

Schmp. : 99° C

Analyse : ($C_{15}H_{14}N_2O_4$) MG : 286,28

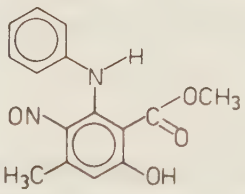
Ber. : 62,93 % C 4,92 % H 9,78 % N

Gef. : 62,93 % C 4,82 % H 9,35 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,36 (s, Aryl-$CH_3$); 3,67 (s, Ester-$CH_3$); 6,43 u. 7,04 (2m, 3-H u. 5-H); 7,45 (m, 5 aromat. H); 11,29 (s, OH)

IR (KBr) : 1660 (s, Ester-CO); 1618 u. 1573 (m, Aromat); 1435 (s, N-NO); 1110 (s, C-O)

6-Anilino-2-hydroxy-4-methyl-5-nitroso-benzoesäure-methylester (29)




Eine Lösung von 1,43 g (5mmol) 26 in 40 ml Ether wird mit 30 ml Chlorwasserstoff-gesättigtem Methanol versetzt und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die nach Etherzusatz (ca. 100 ml) ausfallenden Kristalle werden abgesaugt, mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird verdampft und das Rohprodukt aus Ethanol umkristallisiert.

Braunrote Nadeln.

Ausbeute : 0,94 g (66 % d.Th.)

Schmp. : 160-162° C

Analyse : ($C_{15}H_{14}N_2O_4$) MG : 286,28

Ber. : 62,93 % C 4,92 % H 9,78 % N

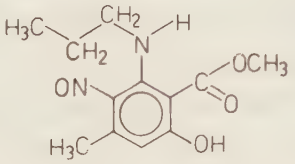
Gef. : 62,68 % C 4,83 % H 9,61 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,15 (d, Aryl-$CH_3$); 3,84 (s, Ester-$CH_3$);
6,32 (m, 3-H); 7,27 (m, 5 aromat. H);
12,04 (bs, NH); 18,95 (s, OH)

IR (KBr) : 3440 (m, NH); 1655 (s, Ester-CO); 1590
(m, Aromat); 1560 (s, C-NO); 1086 (s, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 18,04 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=129 Hz; d, $^3J_{3-H}$=5,5 Hz;
52,17 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=148 Hz;
97,51 (C-1); d, $^3J_{3-H}$=5,5 Hz; d, $^3J_{OH}$=3,5 Hz;
115,04 (C-3); d, $^1J$=166 Hz; qi, $^3J_{CH_3}$=$^3J_{OH}$=6,3 Hz;
126,32 (AN-2); d, $^1J$=162 Hz;
128,36 (AN-3); d, $^1J$=163 Hz; t, $^3J_{CH_2}$=7,5 Hz;
130,03 (AN-1); d, $^1J$=164 Hz;
136,31 (AN-4); m;
147,06 (C-5); t, $^3J_{3-H}$=$^3J_{NH}$=9,0 Hz; q, $^3J_{CH_3}$=3,0 Hz;
147,79 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=6,5 Hz;
161,45 (C-6); s;
170,20 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=4,5 Hz;
177,11 (C-2); s;

2-Hydroxy-4-methyl-5-nitroso-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester (30)



Analog 25 aus 2-Hydroxy-4-methyl-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester (16) und Natriumnitrit.

Das Nitrosoprodukt wird aus Methanol umkristallisiert.

Rotbraune Kristalle.

Ausbeute : 1,03 g (41 % d.Th.)

Schmp. : 118° C

Analyse : ($C_{12}H_{16}N_2O_4$) MG : 252,27

Ber. : 57,13 % C 6,39 % H 11,10 % N

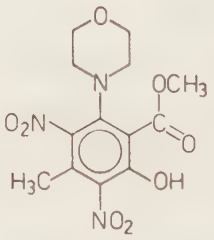
Gef. : 57,27 % C 6,55 % H 11,24 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,06 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 1,74 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 2,26 (s, Aryl-$CH_3$); 2,41 (q, $CH_2$-$\underline{CH_2}$-NH); 3,82 (s, Ester-$CH_3$); 6,33 (m, 3-H); 10,57 (bs, NH); 18,81 (s, OH)

IR (KBr) : 1660 (s, Ester-CO); 1610 (w, Aromat); 1572 (s, C-NO); 1090 (s, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 11,42 (Alkyl-$CH_3$); q, $^1J$=124 Hz; m;
18,07 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=130 Hz; d, $^3J_{3-H}$=5,5 Hz;
22,80 ($CH_3$-$\underline{CH_2}$-); t, $^1J$=125 Hz; m;
45,62 (N-$CH_2$-); t, $^1J$=138 Hz; m;
51,78 (Ester-$CH_3$); $^1J$=146 Hz;
96,12 (C-1); t, $^3J_{3-H}$=$^3J_{OH}$=5,0 Hz;
113,51 (C-3); d, $^1J$=162 Hz; qi, $^3J_{CH_3}$=$^3J_{OH}$=6,5 Hz
146,85 (C-5); t, $^3J_{3-H}$=$^3J_{NH}$=9,0 Hz;
q, $^3J_{CH_3}$=3,0 Hz;
147,94 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=6,0 Hz;
162,10 (C-6); s;
170,16 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=4,0 Hz; d, $^4J_{3-H}$=1,5 Hz
176,34 (C-2); s;

2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3,5-dinitro-benzoesäure-methylester (31)




Methode A :

Zu 2,51 g (0,01 mol) 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (21) in 10 ml Essigsäureanhydrid läßt man unter Rühren und Kühlen auf 0° C langsam während 30 Minuten 3,1 ml (Überschuß) konzentrierte Salpetersäure (65 %) zutropfen. Man rührt noch etwa 20 Minuten bei 10° C nach, trennt die ausfallenden Kristalle ab, wäscht erst mit verdünnter Essigsäure, dann mit Wasser und kristallisiert schließlich aus Acetonitril um.

Gelbe, glänzende Kristalle.

Ausbeute : 1,80 g (53 % d.Th.)

Methode B :

Eine Lösung von 2,51 g (0,01 mol) 21 in 20 ml Methanol wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 10,96 g (0,02 mol) festem Ammonium-cer(IV)-nitrat versetzt, worauf die Temperatur bis auf 38° C ansteigt. Nach einstündigem Rühren wird das Lösungsmittel verdampft, zu dem festen Rückstand 100 ml Wasser gegeben und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der nach Verjagen des Dichlormethans verbleibende Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute : 1,06 g (31 % d.Th.)

Schmp. : 202° C (Zersetzung)

Analyse : ($C_{13}H_{15}N_3O_8$) MG : 341,27

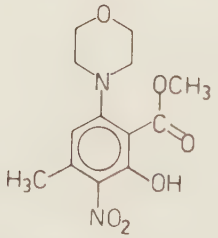
Ber. : 45,75 % C 4,43 % H 12,31 % N

Gef. : 45,60 % C 4,48 % H 12,40 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,32 (s, Aryl-$CH_3$); 3,13 (m, $N(CH_2)_2$);
3,73 (m, $O(CH_2)_2$); 4,07 (s, Ester-$CH_3$);
11,07 (s, OH)

IR (KBr) : 3400 (m, OH verbrückt); 1677 (s, Ester-CO);
1612 (s, Aromat); 1528 u. 1320 (s, C-$NO_2$);
1105 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3-nitro-benzoesäure-methylester (32)



1,00 g (0,01 mol) Konzentrierte Salpetersäure (65 %) wird langsam zu einer Lösung von 2,51 g 21 in 30 ml Chloroform getropft, wobei die Temperatur auf ca. 18 bis 20° C gehalten wird. Die gelblich-weiße Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die nun rotgefärbte Lösung wird mit 30 ml verdünnter Natronlauge versetzt, ausgeschüttelt und noch zweimal mit Wasser extrahiert. Die alkalische, wäßrige Lösung wird mit Salzsäure gerade angesäuert und ausgeethert. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel verdampft. Der ölige Rückstand wird mit wenig Ether versetzt und in Eis gestellt. Nach wenigen Minuten fallen gelbliche Kristalle aus, die aus Ethanol umkristallisiert werden.

Hellgelbe Kristalle.

Ausbeute : 1,51 g (51 % d.Th.)

Schmp. : 92° C

Analyse : ($C_{13}H_{16}N_2O_6$) MG : 296,28

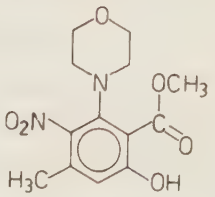
Ber. : 52,70 % C 5,44 % H 9,45 % N

Gef. : 52,73 % C 5,41 % H 9,53 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,52 (s, Aryl-$CH_3$); 3,22 (m, $N(CH_2)_2$);
3,85 (m, $O(CH_2)_2$); 3,97 (s, Ester-$CH_3$);
6,35 (m, 5-H); 11,89 (s, OH)

IR (KBr) : 3440 (w, OH verbrückt); 1733 (s, Ester-CO);
1610 (s, Aromat); 1560 u. 1350 (s, C-$NO_2$);
1105 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-benzoesäure-methylester (33)



Die Substanz fällt bei der Darstellung von 32 als Nebenprodukt wie folgt an.

Nachdem die Verbindung 32 aus dem in Eis gestellten Etherextrakt ausgefallen ist, können beim Einengen der Lösung weitere Kristalle erhalten werden. Sie werden aus Ethanol umkristallisiert.

Gelblich-weiße Kristalle.

Ausbeute : 0,30 g (10 % d.Th.)

Schmp. : 171-173° C

Analyse : ($C_{13}H_{16}N_2O_6$) MG : 296,28

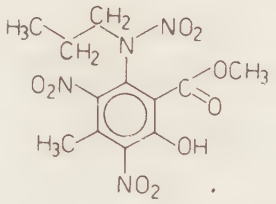
Ber. : 52,70 % C 5,44 % H 9,45 % N

Gef. : 52,62 % C 5,51 % H 9,27 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,27 (s, Aryl-$CH_3$); 3,14 (m, $N(CH_2)_2$); 3,73 (m, $O(CH_2)_2$); 4,07 (s, Ester-$CH_3$); 6,73 (m, 3-H); 10,63 (bs, OH)

IR (KBr) : 3160 (s, OH verbrückt); 1733 (s, Ester-CO); 1603 u. 1585 (s, Aromat); 1515 u. 1350 (s, C-$NO_2$); 1095 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-3,5-dinitro-6-n-propylnitramino-benzoesäure-methylester (34)



Analog Methode A von 31 aus 2-Hydroxy-4-methyl-6-n-propyl-amino-benzoesäure-methylester (16) und Salpetersäure (65 %).

Das Nitramin 34 wird aus Ethanol umkristallisiert.

Hellgelbe Kristalle.

Ausbeute : 0,79 g (22 % d.Th.)

Schmp. : 136° C

Analyse : ($C_{12}H_{14}N_4O_9$) MG : 358,26

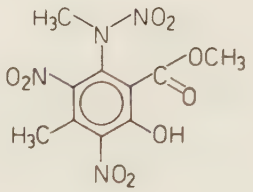
Ber. : 40,23 % C 3,93 % H 15,63 % N

Gef. : 40,35 % C 4,01 % H 15,49 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,93 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 1,57 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 2,35 (s, Aryl-$CH_3$); 3,63 (m, N-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 4,02 (s, Ester-$CH_3$); 12,16 (bs, OH)

IR (KBr) : 3400 (m, OH verbrückt); 1683 (s, Ester-CO); 1620 (m, Aromat); 1540 (s, N-$NO_2$ u. C-$NO_2$); 1320 (s, C-$NO_2$); 1275 (s, N-$NO_2$); 1083 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-methylnitramino-3,5-dinitro-benzoesäure-methylester (35)



Analog Methode B von 31 aus 6-Dimethylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester (18) und CAN.

Das Rohprodukt wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Schwach-gelbliche Kristalle.

Ausbeute : 0,86 g (26 % d.Th.)

Schmp. : 165° C

Analyse : ($C_{10}H_{10}N_4O_9$) MG : 330,21

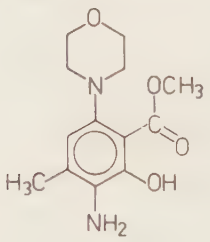
Ber. : 36,37 % C 3,05 % H 16,96 % N

Gef. : 36,27 % C 3,11 % H 17,04 % N

$^1$H-NMR ($d_6$-DMSO) : 2,31 (s, Aryl-$CH_3$); 3,22 (s, N-$CH_3$); 3,77 (s, Ester-$CH_3$); 9,10 (bs, OH)

IR (KBr) : 1682 (s, Ester-CO); 1618 (s, Aromat); 1550 (w, N-$NO_2$); 1540 (s, C-$NO_2$); 1325 (s, C-$NO_2$); 1300 (w, N-$NO_2$); 1080 (s, C-O)

3-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (37)




Zu einer Lösung von 2,80 g (0,01 mol) 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino - 3-nitroso-benzoesäure-methylester (25) in 50 ml trockenem Essigsäureethylester werden 0,10 g Platin(IV)-oxid gegeben. Die Suspension wird zwei bis drei Stunden bei Raumtemperatur unter einem Druck von 2 at Wasserstoff in einem Hydriergerät der Fa. Kühn und Bayer geschüttelt. Der Katalysator wird abgetrennt und das Lösungsmittel am Rotavapor verdampft. Der Rückstand wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Helle, leicht rötliche Nadeln.

Ausbeute : 2,26 g (85 % d.Th.)

Schmp. : 103-104° C

Analyse : ($C_{13}H_{18}N_2O_4$) MG : 266,29

Ber. : 58,64 % C 6,81 % H 10,51 % N

Gef. : 58,71 % C 6,89 % H 10,62 % N

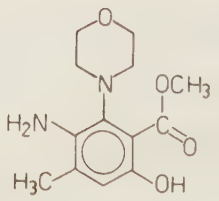
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,17 (s, Aryl-$CH_3$); 2,92 (m, $N(CH_2)_2$);
3,67 (bs, $NH_2$); 3,83 (m, $O(CH_2)_2$);
3,94 (s, Ester-$CH_3$); 6,32 (m, 5-H);
11,48 (bs, OH)

IR (KBr) : 3465 u. 3370 (s, $NH_2$); 1675 (s, Ester-CO);
1630 (m, $NH_2$); 1610 (m, Aromat); 1103 (s,C-O)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 17,99 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=125 Hz; d, $^3J_{5-H}$=5,5 Hz;
52,25 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=147 Hz;
54,26 ($N(CH_2)_2$); t, $^1J$=135 Hz; t, $^2J_{CH_2}$=4,0 Hz;
67,41 ($O(CH_2)_2$); t, $^1J$=144 Hz; m;
104,88 (C-1); d, $^3J_{5-H}$=6,5 Hz;
111,82 (C-5); d, $^1J$=162 Hz; q, $^3J_{CH_3}$=5,0 Hz;
128,27 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=5,5 Hz;
129,59 (C-3); m;
145,00 (C-6); s;
150,75 (C-2); s;
172,03 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=4,0 Hz; d, $^4J_{5-H}$=1,8 Hz

Die Hydrierung von 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3-nitro-benzoesäure-methylester (32) führt in fast gleicher Ausbeute zur identischen Verbindung 37.

5-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (38)




Analog 37 aus 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-benzoesäure-methylester (33) (5 mmol).
Es wird aus Ethanol umkristallisiert.
Hellrosa, fast farblose Nadeln.

Ausbeute : 1,07 g (81 % d.Th.)

Schmp. : 184-186° C

Analyse : ($C_{13}H_{18}N_2O_4$) MG : 266,29

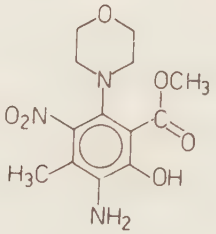
Ber. : 58,64 % C 6,81 % H 10,51 % N

Gef. : 58,52 % C 6,84 % H 10,72 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,19 (s, Aryl-$CH_3$); 3,05 (m, $N(CH_2)_2$);
3,82 (m, $O(CH_2)_2$); 4,02 (s, Ester-$CH_3$);
3,50-5,20 (bs, $NH_2$); 6,66 (m, 3-H);
9,19 (bs, OH)

IR (KBr) : 3440 u. 3345 (s, $NH_2$); 3230 (s, OH verbrückt);
1719 (s, Ester-CO); 1608 (m, Aromat);
1570 (m, $NH_2$); 1100 (s, C-O)

3-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-5-nitro-benzoesäure-methylester (39)




Analog 37 aus 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3,5-dinitro-benzoesäure-methylester (31).

Es wird aus Ethanol umkristallisiert.

Rötlich-braune Kristalle.

Ausbeute : 2,36 g (76 % d.Th.)

Schmp. : 157° C

Analyse : ($C_{13}H_{17}N_3O_6$) MG : 311,29

Ber. : 50,15 % C 5,50 % H 13,49 % N

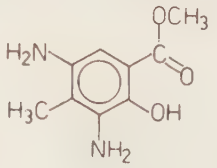
Gef. : 50,07 % C 5,42 % H 13,43 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,05 (s, Aryl-$CH_3$); 2,97 (m, $N(CH_2)_2$);
3,64 (m, $O(CH_2)_2$); 4,06 (s, Ester-$CH_3$);
3,40-5,20 (bs, $NH_2$); 10,94 (s, OH)

IR (KBr) : 3470 u. 3345 (s, $NH_2$); 1668 (s, Ester-CO);
1633 (m, $NH_2$); 1608 (ω, Aromat);
1520 u. 1310 (s, C-$NO_2$); 1150 (s, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 12,85 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=130 Hz;
50,86 ($N(CH_2)_2$); t, $^1J$=137 Hz;
53,29 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=149 Hz;
67,95 ($O(CH_2)_2$); t, $^1J$=145 Hz;
109,22 (C-1); s;
117,53 (C-3); d, $^3J_{OH}$=10,0 Hz; q, $^3J_{CH_3}$=5,0 Hz;
132,38 (C-6); s;
133,57 (C-5); q, $^3J_{CH_3}$=4,0 Hz;
148,06 (C-4); Sextett, $^2J_{CH_3}$=$^3J_{NH_2}$=4,5 Hz;
149,94 (C-2); t, $^3J_{NH_2}$=5,0 Hz;
170,78 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=4,0 Hz;

3,5-Diamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylester (41)




Eine Lösung von 3,41 g (0,01 mol) 31 in 50 ml Essigsäure wird mit 0,30 g Palladium-Kohle-Katalysator (10 % Pd) versetzt und sieben Stunden bei 50° C und unter einem Druck von 1,5 at Wasserstoff in einem Hydriergerät der Fa. Kühn und Bayer geschüttelt. Nach Abtrennen des Katalysators wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Der feste Rückstand wird im Feinvakuum sublimiert. Anschließend wird aus Ethanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle.

Ausbeute : 0,41 g (12 % d.Th.)

Schmp. : 123° C

Analyse : ($C_9H_{12}N_2O_3$) MG : 196,20

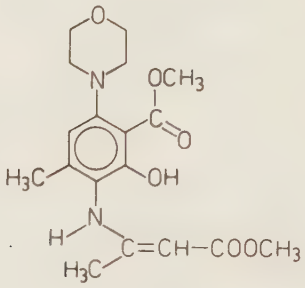
Ber. : 55,09 % C 6,16 % H 14,28 % N

Gef. : 54,94 % C 6,10 % H 14,25 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,03 (s, Aryl-$CH_3$); 3,50 (bs, 2 $NH_2$);
3,88 (s, Ester-$CH_3$); 6,60 (s, 6-H);
10,28 (bs, OH)

IR (KBr) : 3390 u. 3343 (s, $NH_2$); 3220 (s, OH verbrückt);
1675 (s, Ester-CO); 1615 (m, Aromat);
1590 (m, $NH_2$); 1155 (s, C-O)

3-(2'-Hydroxy-3'-methoxycarbonyl-6'-methyl-4'-morpholino)anilino-2-butensäure-methylester (45)



1,33 g (5 mmol) 3-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (37) werden mit 0,58 g (5 mmol) Acetessigsäure-methylester 30 Minuten zum Sieden erhitzt. In der Kälte bilden sich Kristalle aus, die aus Ethanol umkristallisiert werden. Helle, rötlich-violette Kristalle.

Ausbeute : 1,39 g (76 % d.Th.)

Schmp. : 149° C

Analyse : ($C_{18}H_{24}N_2O_6$) MG : 364,40

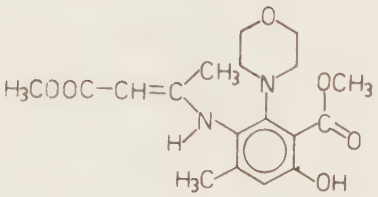
Ber. : 59,33 % C 6,63 % H 7,69 % N

Gef. : 59,38 % C 6,60 % H 7,67 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,70 (s, Alkyl-$CH_3$); 2,23 (s, Aryl-$CH_3$);
3,00 (m, $N(CH_2)_2$); 3,65 (s, Alkylester-$CH_3$);
3,80 (m, $O(CH_2)_2$); 3,96 (s, Arylester-$CH_3$);
4,72 (s, Vinyl-H); 6,36 (m, 5-H);
9,50 (bs, NH); 11,25 (s, OH)

IR (KBr) : 3430 (w, NH); 1655 (s, Ester-CO);
1613 (s, Aromat); 1113 (s, C-O)

3-(4'-Hydroxy-3'-methoxycarbonyl-6'-methyl-2'-morpholino)anilino-2-butensäure-methylester (47)



Analog 45 aus 5-Amino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (38)(Ansatz : 3 mmol).

Das Enamin 47 wird aus Ethanol umkristallisiert.

Hellrötliche Kristalle.

Ausbeute : 0,86 g (80 % d.Th.)

Schmp. : 189-191° C

Analyse : ($C_{18}H_{24}N_2O_6$) MG : 364,40

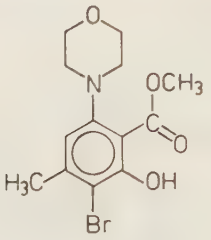
Ber. : 59,33 % C 6,63 % H 7,68 % N

Gef. : 59,12 % C 6,73 % H 7,56 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,59 (s, Alkyl-$CH_3$); 2,20 (s, Aryl-$CH_3$); 3,09 (m, $N(CH_2)_2$); 3,67 (m, $O(CH_2)_2$); 3,72 (s, Alkylester-$CH_3$); 4,00 (s, Arylester-$CH_3$); 4,72 (s, Vinyl-H); 6,65 (m, 3-H); 9,60 (bs, NH); 9,65 (s, OH)

IR (KBr) : 3288 (m, NH); 1730 (s, Vinylester-CO); 1650 (s, Arylester-CO); 1600 (s, Aromat); 1095 (s, C-O)

3-Brom-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (50)




Eine Lösung von 1,42 g (9,5 mmol) Brom in 10 ml Chloroform wird langsam unter Rühren und Kühlung so zu einer Lösung von 2,51 g (0,01 mol) 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (21) getropft, daß die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 5° C gehalten werden kann. Anschließend wird noch 30 Minuten bei etwa 5° C gerührt. Das feste Endprodukt wird abgesaugt, zuerst mit wäßriger Natriumhydrogensulfitlösung, dann mit ca. 10-prozentiger Natronlauge und schließlich mit Wasser gewaschen. Nun wird aus Ethanol umkristallisiert.

Farblose Nadeln.

Ausbeute : 1,52 g (46 % d.Th.)

Schmp. : 137-138° C

Analyse : ($C_{13}H_{16}BrNO_4$) MG : 330,18

Ber. : 47,29 % C 4,88 % H 4,24 % N 24,20 % Br

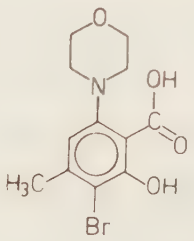
Gef. : 46,72 % C 4,81 % H 4,24 % N 24,36 % Br

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,42 (s, Aryl-$CH_3$); 3,00 (m, $N(CH_2)_2$); 3,87 (m, $O(CH_2)_2$); 3,99 (s, Ester-$CH_3$); 6,50 (m, 5-H); 11,78 (s, OH)

IR (KBr) : 3430 (w, OH verbrückt); 1642 (s, Ester-CO); 1597 (s, Aromat); 1110 (s, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 24,20 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=127 Hz; d, $^3J_{5-H}$=5,0 Hz;
52,65 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=147 Hz;
53,58 ($N(CH_2)_2$); t, $^1J$=134 Hz; t, $^2J_{CH_2}$=4,0 Hz;
67,10 ($O(CH_2)_2$); t, $^1J$=140 Hz;
105,19 (C-1); d, $^3J_{5-H}$=7,0 Hz; d, $^3J_{OH}$=4,5 Hz;
106,82 (C-3); m;
111,81 (C-5); d, $^1J$=160 Hz; q, $^3J_{CH_3}$=5,0 Hz;
145,58 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=6,3 Hz;
153,00 (C-6); s;
159,29 (C-2); d, $^2J_{OH}$=4,0 Hz;
171,24 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=4,0 Hz; d, $^4J_{5-H}$=1,7 Hz;

3-Brom-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure (51)




Analog 50; nachdem alles Brom zu der Lösung von 21 in Chloroform zugetropft worden ist, wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei 50. Es wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Farblose Nadeln.

Ausbeute : 1,83 g (58 % d.Th.)

Schmp. : 212° C

Analyse : ($C_{12}H_{14}BrNO_4$) MG : 316,15

Ber. : 45,58 % C 4,46 % H 4,43 % N 25,27 % Br

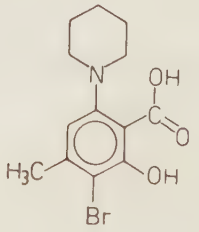
Gef. : 45,60 % C 4,34 % H 4,22 % N 25,39 % Br

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,48 (s, Aryl-$CH_3$); 3,10 (m, $N(CH_2)_2$);
4,05 (m, $O(CH_2)_2$); 6,83 (m, 5-H);
13,41 (s, OH); 18,42 (bs, COOH)

IR (KBr) : 3440 (m, OH); 1640 (w, Säure-CO);
1600 (m, Aromat); 1120 (s, C-J)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 24,34 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=128 Hz; d, $^3J_{5-H}$=5,0 Hz;
53,74 ($N(CH_2)_2$); t, $^1J$=139 Hz; m;
66,79 ($O(CH_2)_2$); t, $^1J$=146 Hz; m;
106,50 (C-1); m;
114,21 (C-3); m;
114,55 (C-5); d, $^1J$=160 Hz; q, $^3J_{CH_3}$=4,5 Hz;
145,87 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=6,0 Hz;
148,02 (C-6); s;
160,25 (C-2); d, $^2J_{OH}$=5,0 Hz;
172,36 (C-1'); d, $^2J_{OH}$=3,0 Hz

3-Brom-2-hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzoesäure (52)



Analog 51. Es wird aus Acetonitril umkristallisiert.

Farblose Nadeln.

Ausbeute : 2,08 g (67 % d.Th.)

Schmp. : 197° C

Analyse : ($C_{13}H_{16}BrNO_3$) MG : 314,18

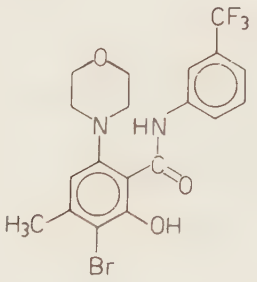
Ber. : 49,69 % C 5,13 % H 4,45 % N 25,43 % Br

Gef. : 49,72 % C 5,00 % H 4,22 % N 25,53 % Br

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,97 (m, 3 Piperidin-$CH_2$ : C-3', C-4', C-5'); 2,46 (s, Aryl-$CH_3$); 3,23 (m, 2 Piperidin-$CH_2$ : C-2', C-6'); 6,83 (m, 5-H); 14,55 (bs, OH); 18,77 (bs, COOH)

IR (KBr) : 3430 (m, OH); 1620 (s, Säure-CO); 1560 (s, Aromat); 1112 (s, C-O)

3-Brom-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3'-trifluormethyl-benzoesäure-anilid (53)




Analog 50 aus 2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-3'-trifluormethyl-benzoesäure-anilid (83c) und Brom. Es wird aus Essigsäure umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 2,94 g (64 % d.Th.)

Schmp. : 203-206° C

Analyse : ($C_{19}H_{18}BrF_3N_2O_3$) MG : 459,27

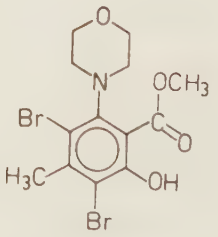
Ber. : 49,69 % C 3,95 % H 6,09 % N 17,39 % Br

Gef. : 49,45 % C 3,94 % H 5,71 % N 17,52 % Br

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,45 (s, Aryl-$CH_3$); 3,08 (m, $N(CH_2)_2$);
3,95 (m, $O(CH_2)_2$); 6,75 (m, 5-H);
7,73 (m, 4 aromat. H); 13,43 (bs, NH);
14,18 (s, OH)

IR (KBr) : 3430 (w, NH); 1635 (s, Amid I);
1600 (w, Aromat); 1570 (s, Amid II);
1115 (s, C-O)

3,5-Dibrom-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (54)




Analog 50, Molverhältnis Brom : 21 = 2 : 1. Es wird aus Ethanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 2,08 g (51 % d.Th.)

Schmp. : 162° C

Analyse : ($C_{13}H_{15}Br_2NO_4$) MG : 409,08

Ber. : 38,16 % C 3,69 % H 3,42 % N 39,07 % Br

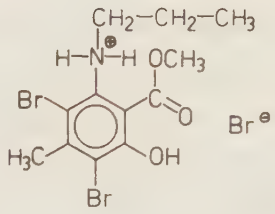
gef. : 38,31 % C 3,68 % H 2,90 % N 39,04 % Br

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,70 (s, Aryl-$CH_3$); 3,14 (m, $N(CH_2)_2$);
3,96 (m, $O(CH_2)_2$); 4,05 (s, Ester-$CH_3$);
9,55 (s, OH)

IR (KBr) : 3240 (s, OH); 1728 (s, Ester-CO);
1568 (s, Aromat); 1105 (s, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 26,06 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=131 Hz;
50,62 ($N(CH_2)_2$); t, $^1J$=137 Hz;
53,28 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=148 Hz;
67,69 ($O(CH_2)_2$); t, $^1J$=142 Hz;
109,71 (C-3); d, $^3J_{OH}$=7,3 Hz; q, $^3J_{CH_3}$=5,0 Hz;
112,93 (C-1); d, $^3J_{OH}$=4,0 Hz;
118,55 (C-5); q, $^3J_{CH_3}$=5,5 Hz;
143,98 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=6,5 Hz;
148,39 (C-6); s;
154,68 (C-2); d, $^2J_{OH}$=3,5 Hz;
169,47 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=3,5 Hz

N-(4,6-Dibrom-3-hydroxy-2-methoxycarbonyl-5-methyl)phenyl-N-n-propyl-ammoniumbromid (55)



Analog 54 aus 2-Hydroxy-4-methyl-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester (16) und Brom. Nach 30-minütigem Rühren bei 5° C wird das feste Rohprodukt abgesaugt, mit kaltem Ethanol gewaschen und aus einer Ethanol-Ether-Mischung (1:1) umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute : 2,54 g (55 % d.Th.)

Schmp. : 117° C

Analyse : ($C_{12}H_{16}Br_3NO_3$) MG : 461,99

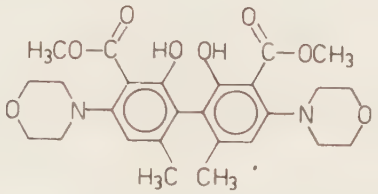
Ber. : 31,19 % C 3,49 % H 3,03 % N 51,89 % Br

Gef. : 31,55 % C 3,50 % H 2,91 % N 51,97 % Br

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,03 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 2,18 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-N); 2,72 (s, Aryl-$CH_3$); 3,57 (m, N-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 4,20 (s, Ester-$CH_3$); 10,05 (bs, R-$\underline{NH_2}$-$CH_2$-); 11,64 (bs, OH)

IR (KBr) : 3430 (w, OH); 2630 (s, $R_2NH_2$); 1686 (s, Ester-CO); 1600 (s, Aromat); 1545 (s, $R_2NH_2$); 1065 (m, C-O)

2,2'-Dihydroxy-3,3'-bis(methoxycarbonyl)-6,6'-dimethyl-4,4'-dimorpholino-biphenyl (36)



Eine Mischung von 1,50 g (6 mmol) 21 in 20 ml Trifluoressigsäure wird mit 3,58 g (6,6 mmol) Thallium(III)-trifluoracetat versetzt und acht Stunden unter Rückfluß erwärmt. Zur abgekühlten, dunkelgefärbten Lösung wird eine wäßrige Lösung von 2,49 g (15 mmol) Kaliumjodid auf einmal hinzugegeben. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird etwas Natriumhydrogensulfit zugesetzt, und nach weiteren 15 Minuten wird mit Natronlauge alkalisch gemacht. Nach Zugabe von Ether wird festes Thallium(I)-jodid abgesaugt und die wäßrige Phase mit Ether ausgeschüttelt. Die getrockneten, organischen Lösungen werden eingeengt und der feste Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Hellgraue Kristalle.

Ausbeute : 1,05 g (35 % d.Th.)

Schmp. : 194-196° C

Analyse : ($C_{26}H_{32}N_2O_8$) MG : 500,55

Ber. : 62,39 % C 6,44 % H 5,60 % N

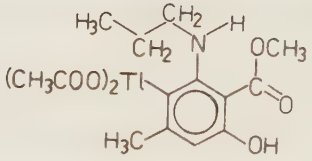
Gef. : 62,06 % C 6,48 % H 5,27 % N

MS : $M^+$ bei m/e 498 (Auf Grund damaliger Geräteausstattung war der gefundene Wert nicht exakter zu bestimmen.)

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,04 (s, Aryl-$CH_3$); 3,10 (m, $N(CH_2)_2$);
3,85 (m, $O(CH_2)_2$); 3,95 (s, Ester-$CH_3$);
6,50 (m, 5-H u. 5'-H); 11,32 (s, OH)

IR (KBr) : 3425 (m, OH); 1642 (s, Ester-CO);
1607 (s, Aromat); 1110 (s, C-O)

(4-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl-2-n-propylamino)phenyl-thallium-diacetat (58)




2,23 g (0,01 mol) 16 werden in wenig Acetonitril gelöst und unter Rühren mit 4,19 g (0,011 mol) festem Thallium(III)-acetat versetzt, worauf sich die Lösung dunkel färbt. Schon nach wenigen Minuten fällt ein grau-weißer Niederschlag aus. Nach etwa 10 Minuten wird abgesaugt, erst mit Acetonitril und dann mit Dichlormethan gewaschen und schließlich getrocknet.

Grau-weiße, feine Kristalle.

Ausbeute : 3,86 g (71 % d.Th.)

Schmp. : 115-118° C

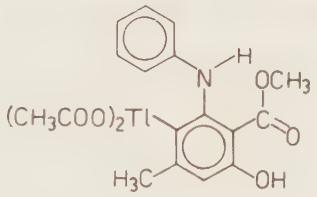
Analyse : ($C_{16}H_{22}NO_7Tl$) MG : 544,72

Ber. : 35,27 % C 4,07 % H 2,57 % N

Gef. : 35,01 % C 3,99 % H 2,48 % N

IR (KBr) : 3415 (s, NH); 1640 (m, Ester-CO);
1560 (m, Aromat); 1090 (m, C-O)

(2-Anilino-4-hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl)phenyl-thallium-diacetat (59)




Analog 58 aus 17 und Thallium(III)-acetat.

Hellgraue, fast farblose Kristalle.

Ausbeute : 4,85 g (84 % d.Th.)

Schmp. : 104° C

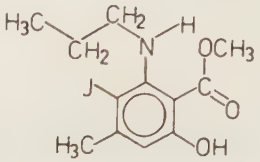
Analyse : ($C_{19}H_{20}NO_7Tl$) MG : 578,74

Ber. : 39,43 % C 3,48 % H 2,42 % N

Gef. : 39,69 % C 3,53 % H 2,69 % N

IR (KBr) : 3375 (s, NH); 1648 (m, Ester-CO);
1585 (m, Aromat); 1100 (m, C-O)

2-Hydroxy-5-jod-4-methyl-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester (60)



Zu einer Lösung von 5,44 g (0,01 mol) 58 in 10 ml DMSO werden 3,65 g (0,022 mol) pulverisiertes Kaliumjodid gegeben, worauf sich die Lösung orangerot färbt und wenig später ein gelber Niederschlag von Thallium(I)-jodid ausfällt. Es wird noch 10 Minuten gerührt, anschließend der Niederschlag abgetrennt und die DMSO-Lösung in ca. 100 ml Eiswasser gegossen. Der bräunliche, schmierige Niederschlag, der sich jetzt neu gebildet hat, wird in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert.

Glänzende, schwach gelbliche Blättchen.

Ausbeute : 3,21 g (92 % d.Th.)

Schmp. : 89-91° C

Analyse : ($C_{12}H_{16}JNO_3$) MG : 349,17

Ber. : 41,27 % C 4,61 % H 4,01 % N 36,34 % J

Gef. : 41,36 % C 4,44 % H 4,11 % N 36,08 % J

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,02 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 1,68 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 2,39 (s, Aryl-$CH_3$); 3,10 (q, $CH_2$-$\underline{CH_2}$-NH); 3,99 (s, Ester-$CH_3$); 6,18 (m, 3-H); 6,74 (bs, NH); 12,23 (s, OH)

IR (KBr) : 3440 (s, NH); 1641 (s, Ester-CO); 1620 (m, Aromat); 1092 (m, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CD_2Cl_2$) : 11,75 (Alkyl-$CH_3$); q, $^1J$=123 Hz; m;

22,59 ($CH_3$-$\underline{CH_2}$-); t, $^1J$=126 Hz; m;

29,75 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=129 Hz; d, $^3J_{3\text{-}H}$=4,5 Hz;

45,54 (N-$CH_2$-); t, $^1J$=135 Hz; m;

52,74 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=149 Hz;

74,14 (C-5); m;

95,63 (C-1); m;

104,39 (C-3); d, $^1J$=161 Hz; qi, $^3J_{CH_3}$=$^3J_{OH}$=5,5 Hz;

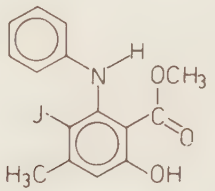
149,96 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=6,0 Hz;

150,74 (C-6); t, $^3J_{NCH_2}$=2,5 Hz;

161,75 (C-2); d, $^2J_{OH}$=3,5 Hz;

171,16 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=3,5 Hz; d, $^4J_{3\text{-}H}$=1,8 Hz

6-Anilino-2-hydroxy-5-jod-4-methyl-benzoesäure-methylester (61)




Analog 60 aus 59 und Kaliumjodid. Es wird aus Ethanol umkristallisiert.

Hellgelbliche Blättchen.

Ausbeute : 3,75 g (98 % d.Th.)

Schmp. : 116-117° C

Analyse : ($C_{15}H_{14}JNO_3$) MG : 383,18

Ber. : 47,01 % C 3,68 % H 3,65 % N 33,12 % J

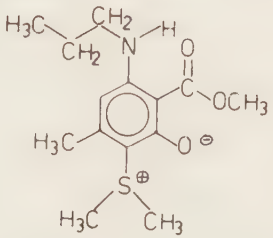
Gef. : 47,21 % C 3,61 % H 3,41 % N 32,97 % J

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,31 (s, Aryl-$CH_3$); 4,04 (s, Ester-$CH_3$);
6,63 (m, 3-H); 7,28 (m, 5 aromat. H);
8,33 (bs, NH); 12,12 (s, OH)

IR (KBr) : 3419 (s, NH); 1650 (s, Ester-CO);
1615 (m, Aromat); 1100 (s, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CD_2Cl_2$) : 29,56 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=127 Hz; d, $^3J_{3-H}$=5,0 Hz;
53,22 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=149 Hz;
77,27 (C-5); t, $^3J_{3-H}$=$^3J_{NH}$=8,5 Hz;
q, $^3J_{CH_3}$=5,5 Hz;
97,52 (C-1); m;
107,07 (C-3); d, $^1J$=163 Hz; qi, $^3J_{CH_3}$=$^3J_{OH}$=5,0 H
124,06 (AN-2); d, $^1J$=159 Hz; t, $^2J_{(CH)_2}$=6,0 Hz;
124,78 (AN-3); d, $^1J$=162 Hz; t, $^3J_{(CH)_2}$=7,0 Hz;
129,78 (AN-1); d, $^1J$=161 Hz; d, $^2J_{CH}$=7,0 Hz;
140,62 (AN-4); t, $^3J_{(CH)_2}$=7,5 Hz;
148,06 (C-6); s;
149,79 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=6,0 Hz;
161,60 (C-2); d, $^2J_{OH}$=4,0 Hz;
170,68 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=4,0 Hz; d, $^4J_{3-H}$=1,5 H

6-Dimethylsulfonio-2-methoxycarbonyl-5-methyl-3-n-propylamino-phenolat (71)



Die Umsetzung wird unter Stickstoffbegasung und Feuchtigkeitsausschluß vorgenommen.

3,10 g (0,05 mol) Dimethylsulfid in 25 ml Dichlormethan werden langsam zu einer Lösung von 6,67 g (0,05 mol) N-Chlorsuccinimid in 125 ml Dichlormethan getropft, wobei die Temperatur auf 0 bis -5° C gehalten wird. Nach Abkühlen auf -25° C wird eine Lösung von 11,15 g (0,05 mol) 16 in 40 ml Dichlormethan tropfenweise bei gleichbleibender Temperatur hinzugegeben, worauf ein farbloser Niederschlag auftritt. Anschließend wird noch 30 Minuten bei -25° C gerührt. Nach Zusatz von 5,05 g (0,05 mol) Triethylamin löst sich der Niederschlag auf, und die Kühlung wird abgestellt. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird zum verbleibenden, halbfesten Rückstand Aceton gegeben und ein weißer Niederschlag von Triethylammoniumhydrochlorid abgetrennt. Der eingeengten Lösung wird Ethanol zugesetzt und die in der Kälte ausfallenden Kristalle (Ausgangsverbindung 16) werden abgesaugt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und das verbleibende rote Öl dreimal mit n-Hexan heiß extrahiert. Auf erneute Ethanolzugabe zum Rückstand kann nach Abkühlung Succinimid abgetrennt werden. Der aus dem roten, zäh-

flüssigen Rest über Nacht gebildete schmierige Kristallbrei kann auf Zusatz von wenig Aceton in der Kälte zur Kristallisation gebracht werden. Es wird aus Aceton umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 1,69 g (12 % d.Th.)

Schmp. : 196-198° C

Analyse : ($C_{14}H_{21}NO_3S$) MG : 283,39

Ber. : 59,33 % C 7,46 % H 4,94 % N 11,31 % S

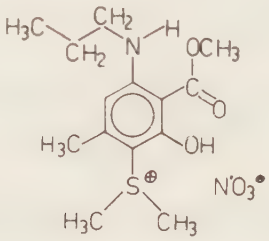
Gef. : 59,31 % C 7,47 % H 4,92 % N 11,19 % S

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,01 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 1,70 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-);
2,25 (s, Aryl-$CH_3$); 3,12 (m, $CH_2$-$\underline{CH_2}$NH);
3,23 (s, $S(CH_3)_2$); 3,90 (s, Ester-$CH_3$);
5,56 (m, 5-H); 8,90 (bs, NH)

IR (KBr) : 3280 (s, NH); 1635 (s, Ester-CO);
1570 (s, Aromat); 1088 (s, C-O)

$^{13}$C-NMR ($CDCl_3$) : 11,59 (Alkyl-$CH_3$); q, $^1J$=125 Hz; m;
21,38 (Aryl-$CH_3$); q, $^1J$=127 Hz; d, $^3J_{5-H}$=5,0 Hz
22,30 ($CH_3$-$\underline{CH_2}$-); t, $^1J$=125 Hz; m;
26,16 ($S(CH_3)_2$); q, $^1J$=143 Hz; q, $^3J_{CSCH_3}$=3,0 H
44,57 (N-$CH_2$-); t, $^1J$=135 Hz; m;
50,93 (Ester-$CH_3$); q, $^1J$=146 Hz;
86,99 (C-3); m;
97,26 (C-5); d, $^1J$=160 Hz; qi, $^3J_{CH_3}$=$^3J_{NH}$=5,2 H
99,34 (C-1); d, $^3J_{NH}$=3,0 Hz; d, $^3J_{5-H}$=6,0 Hz;
146,94 (C-4); q, $^2J_{CH_3}$=5,5 Hz;
158,34 (C-6); t, $^3J_{CH_2}$=2,5 Hz;
171,61 (C-1'); q, $^3J_{COCH_3}$=4,0 Hz; d, $^4J_{5-H}$=1,5
175,63 (C-2); s;

5-(2-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-6-methyl-4-n-propylamino)phenyl-5,5-dimethyl-sulfoniumnitrat (72)



Auf Zusatz von 0,30 g (3,1 mmol) Salpetersäure (65 %) zu einer Suspension von 0,85 g (3,0 mmol) 71 in 5 ml Aceton erhält man beim leichten Erwärmen eine klare Lösung. Beim Einengen tritt ein Niederschlag auf, der aus Aceton umkristallisiert wird. Farblose Kristalle.

Ausbeute : 0,94 g (91 % d.Th.)

Schmp. : 155-157[°] C

Analyse : ($C_{14}H_{22}N_2O_6S$) MG : 346,40

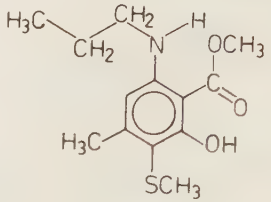
Ber. : 48,54 % C 6,40 % H 8,08 % N 9,25 % S

Gef. : 48,57 % C 6,56 % H 8,04 % N 9,46 % S

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,04 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 1,76 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 2,52 (s, Aryl-$CH_3$); 3,35 (m, $CH_2$-$\underline{CH_2}$-NH); 3,45 (s, $S(CH_3)_2$); 4,14 (s, Ester-$CH_3$); 6,23 (m, 5-H); 7,60 (bs, NH); 13,22 (bs, OH)

IR (KBr) : 3420 (s, NH); 1645 (s, Ester-CO); 1593 (s, Aromat); 1380 (s, $NO_3^{\ominus}$); 1102 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-3-methylthio-6-n-propylamino-benzoesäure-methylester (75)



9,0 g W-2-Raney-Nickel [61] werden in einer Aceton-Dichlormethan-Lösung (1:4) 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Hierzu werden 1,42 g (5 mmol) 71, gelöst in 5 ml Dichlormethan, hinzugegeben. Nach 90-minütigem Sieden wird schnell auf Raumtemperatur abgekühlt, die Lösung vom Katalysator abgetrennt und dieser erst mit 50 ml Methanol und dann mit 50 ml Dichlormethan gewaschen. Das nach dem Verdampfen der Lösungsmittel erhaltene Öl wird in Methylenchlorid aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel erneut verjagt. Der Rückstand wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 0,93 g (69 % d.Th.)

Schmp. : 70° C

Analyse : ($C_{13}H_{19}NO_3S$) MG : 269,36

Ber. : 57,96 % C 7,10 % H 5,19 % N 11,90 % S

Gef. : 57,96 % C 7,08 % H 5,08 % N 12,03 % S

MS : $M^+$ bei m/e 269

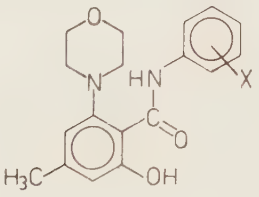
$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,02 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 1,71 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 2,26 (s, Aryl-$CH_3$); 2,46 (s, S-$CH_3$); 3,17 (q, $CH_2$-$\underline{CH_2}$-NH); 3,98 (s, Ester-$CH_3$); 6,12 (m, 5-H); 6,86 (bs, NH); 11,84 (s, OH)

IR (KBr) : 3420 (s, NH); 1635 (s, Ester-CO);
1610 (m, Aromat); 1110 (m, C-O)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung einiger Anilide der Verbindungen 19, 20 und 21.

Die Mischung von 10 mmol eines 6-Dialkylamino-2-hydroxy-4-methyl-benzoesäure-methylesters mit 11 mmol eines Anilinderivates wird 30 Minuten bis fünf Stunden unter Rühren auf 180 bis 200° C erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 2 ml Toluol verrieben und ca. zwei Stunden in Eis gestellt. Der Niederschlag wird abgetrennt, gewaschen und umkristallisiert.

2-Hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-anilide (83a-h)




83a: X=H; 83b: X=4'-F; 83c: X=3'-$CF_3$; 83d: X=4'-Cl;
83e: X=2'-Cl, 4'-Cl; 83f: X=2'-Cl, 6'-Cl;
83g: X=2'-Cl, 4'-Cl, 6'-Cl; 83h: X=2'-Cl, 4'-$NO_2$;

83a: Aus 21 und Anilin; 90 Minuten bei 180° C.
Ausbeute : 1,59 g (51 % d.Th.)
Schmp. : 152° C (Ethanol)

Analyse : ($C_{18}H_{20}N_2O_3$) MG : 312,37

Ber. : 69,21 % C 6,45 % H 8,97 % N

Gef. : 69,06 % C 6,61 % H 8,96 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,30 (s, Aryl-$CH_3$); 3,05 (m, $N(CH_2)_2$); 3,93 (m, $O(CH_2)_2$); 6,60 u. 6,66 (2m, 3-H u. 5-H); 7,45 (m, 5 aromat. H); 12,94 (bs, NH); 13,36 (s, OH)

IR (KBr) : 1648 (s, Amid I); 1599 (s, Aromat); 1555 (s, Amid II); 1110 (s, C-O)

83b: Aus 21 und 4-Fluor-anilin; 75 Minuten bei 185° C.

Ausbeute : 1,52 g (46 % d.Th.)

Schmp. : 105° C (Methanol)

Analyse : ($C_{18}H_{19}FN_2O_3$) MG : 330,36

Ber. : 65,44 % C 5,85 % H 8,48 % N

Gef. : 65,35 % C 5,61 % H 8,54 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,27 (s, Aryl-$CH_3$); 2,99 (m, $N(CH_2)_2$); 3,87 (m, $O(CH_2)_2$); 6,57 u. 6,63 (2m, 3-H u. 5-H); 7,30 (m, 4 aromat. H); 12,98 (bs, NH); 13,29 (s, OH)

IR (KBr) : 1645 (m, Amid I); 1600 (m, Aromat); 1565 (m, Amid II); 1110 (s, C-O)

83c: Aus 21 und 3-Trifluormethyl-anilin; 75 Minuten bei 180° C.

Ausbeute : 1,83 g (48 % d.Th.)

Schmp. : 136° C (Methanol)

Analyse : ($C_{19}H_{19}F_3N_2O_3$) MG : 380,37

Ber. : 60,00 % C 5,03 % H 7,36 % N

Gef. : 59,97 % C 4,77 % H 7,35 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,31 (s, Aryl-$CH_3$); 3,07 (m, $N(CH_2)_2$);
3,95 (m, $O(CH_2)_2$); 6,70 (m, 3-H u. 5-H);
7,74 (m, 4 aromat. H); 13,20 (s, OH);
13,37 (bs, NH)

IR (KBr) : 1648 (m, Amid I); 1598 (m, Aromat);
1570 (m, Amid II); 1120 (s, C-O)

83d: Aus 21 und 4-Chlor-anilin; 90 Minuten bei 190° C mit 2 ml 1,2,4-Trichlor-benzol als Lösungsmittel.

Ausbeute : 1,04 g (30 % d.Th.)

Schmp. : 185° C (Acetonitril)

Analyse : ($C_{18}H_{19}ClN_2O_3$) MG : 346,82

Ber. : 62,34 % C 5,52 % H 8,08 % N 10,22 % Cl

Gef. : 62,29 % C 5,64 % H 8,17 % N 10,13 % Cl

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,32 (s, Aryl-$CH_3$); 3,03 (m, $N(CH_2)_2$);
3,90 (m, $O(CH_2)_2$); 6,60 u. 6,66 (2m, 3-H
u. 5-H); 7,23-7,77 (AA'BB',4 aromat. H);
13,03 (bs, NH); 13,19 (s, OH)

IR (KBr) : 1630 (s, Amid I); 1587 (s, Aromat);
1542 (s, Amid II); 1115 (s, C-O)

83e: Aus 21 und 2,4-Dichlor-anilin; 240 Minuten bei 200° C mit 1 ml 1,2,4-Trichlor-benzol als Lösungsmittel.

Ausbeute : 1,14 g (30 % d.Th.)

Schmp. : 138° C (Acetonitril)

Analyse : ($C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3$) MG : 381,26

Ber. : 56,71 % C 4,76 % H 7,35 % N 18,60 % Cl

Gef. : 56,64 % C 4,62 % H 7,44 % N 18,84 % Cl

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,34 (s, Aryl-$CH_3$); 3,01 (m, $N(CH_2)_2$); 3,84 (m, $O(CH_2)_2$); 6,57 u. 6,63 (2m, 3-H u. 5-H); 7,65 (m, 3 aromat. H); 12,51 (bs, NH); 12,80 (s, OH)

IR (KBr) : 1645 (s, Amid I); 1602 (m, Aromat); 1572 (s, Amid II); 1110 (s, C-O)

83f: Aus 21 und 2,6-Dichlor-anilin; 300 Minuten bei 195° C mit 1 ml 1,2,4-Trichlor-benzol als Lösungsmittel.

Ausbeute : 1,60 g (42 % d.Th.)

Schmp. : 180° C (Acetonitril)

Analyse : ($C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3$) MG : 381,26

Ber. : 56,71 % C 4,76 % H 7,35 % N 18,60 % Cl

Gef. : 56,75 % C 4,72 % H 7,39 % N 18,31 % Cl

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,34 (s, Aryl-$CH_3$); 3,09 (m, $N(CH_2)_2$); 3,81 (m, $O(CH_2)_2$); 6,66 u. 6,70 (2m, 3-H u. 5-H); 7,28 (m, 3 aromat. H); 13,25 (bs, NH; s, OH)

IR (KBr) : 1645 (s, Amid I); 1602 (s, Aromat); 1568 (m, Amid II); 1110 (s, C-O)

83g: Aus 21 und 2,4,6-Trichlor-anilin; 300 Minuten bei 195° C mit 1 ml 1,2,4-Trichlor-benzol als Lösungsmittel.

Ausbeute : 1,45 g (35 % d.Th.)

Schmp. : 140° C (Acetonitril)

Analyse : ($C_{18}H_{17}Cl_3N_2O_3$) MG : 415,71

Ber. : 52,01 % C 4,12 % H 6,74 % N 25,59 % Cl

Gef. : 51,91 % C 4,02 % H 6,73 % N 25,35 % Cl

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,35 (s, Aryl-$CH_3$); 3,07 (m, $N(CH_2)_2$); 3,90 (m, $O(CH_2)_2$); 6,65 u. 6,70 (2m, 3-H u. 5-H); 7,46 (s, 3'-H u. 5'-H); 13,13 (s, OH); 13,25 (bs, NH)

IR (KBr) : 1640 (m, Amid I); 1604 (m, Aromat); 1550 (w, Amid II); 1115 (s, C-O)

83h: Aus 21 und 2-Chlor-4-nitro-anilin; 300 Minuten bei 195° C mit 1 ml 1,2,4-Trichlor-benzol als Lösungsmittel.

Ausbeute : 1,29 g (33 % d.Th.)

Schmp. : 170° C (Acetonitril)

Analyse : ($C_{18}H_{18}ClN_3O_5$) MG : 391,83

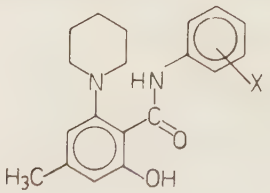
Ber. : 55,17 % C 4,63 % H 10,72 % N 9,05 % Cl

Gef. : 54,53 % C 4,46 % H 10,77 % N 9,17 % Cl

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,35 (s, Aryl-$CH_3$); 3,06 (m, $N(CH_2)_2$); 3,88 (m, $O(CH_2)_2$); 6,62 u. 6,67 (2m, 3-H u. 5-H); 8,37 (m, 3 aromat. H); 12,40 (s, OH); 12,72 (bs, NH)

IR (KBr) : 1640 (s, Amid I); 1597 (m, Aromat); 1575 (w, Amid II); 1110 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-piperidino-benzoesäure-anilide (84a-e)




84a: X=H; 84b: X=4'-F; 84c: X=3'-$CF_3$; 84e: X=2'-Cl,4'-Cl

84a: Aus 20 und Anilin; 30 Minuten bei 180° C.

Ausbeute : 1,39 g (45 % d.Th.)

Schmp. : 140° C (Ethanol)

Analyse : ($C_{19}H_{22}N_2O_2$) MG : 310,35

Ber. : 73,52 % C 7,14 % H 9,02 % N

Gef. : 73,57 % C 7,17 % H 8,91 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,73 (m, 3 Piperidin-$CH_2$ : C-3", C-4", C-5"); 2,28 (s, Aryl-$CH_3$); 2,93 (m, 2 Piperidin-$CH_2$ : C-2", C-6"); 6,59 u. 6,63 (2m, 3-H u. 5-H); 7,40 (m, 5 aromat. H); 13,46 (s, OH; bs, NH)

IR (KBr) : 1650 (m, Amid I); 1600 (m, Aromat); 1560 (m, Amid II)

84b: Aus 20 und 4-Fluor-anilin; 75 Minuten bei 185° C.

Ausbeute : 2,10 g (64 % d.Th.)

Schmp. : 173° C (Methanol-Dichlormethan-Mischung)

Analyse : ($C_{19}H_{21}FN_2O_2$) MG : 328,39

Ber. : 69,49 % C 6,45 % H 8,53 % N

Gef. : 69,25 % C 6,21 % H 8,67 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,72 (m, 3 Piperidin-$CH_2$ : C-3", C-4", C-5"); 2,17 (s, Aryl-$CH_3$); 2,91 (m, 2 Piperidin-$CH_2$ : C-2", C-6"); 6,60 (m, 3-H u. 5-H); 7,39 (m, 4 aromat. H); 13,39 (s, OH); 13,50 (bs, NH)

IR (KBr) : 1640 (m, Amid I); 1610 (m, Aromat); 1565 (m, Amid II)

84c: Aus 20 und 3-Trifluormethyl-anilin; 75 Minuten bei 185° C.

Ausbeute : 1,96 g (52 % d.Th.)

Schmp. : 141° C (Acetonitril)

Analyse : ($C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$) MG : 378,40

Ber. : 63,48 % C 5,59 % H 7,40 % N

Gef. : 63,36 % C 5,60 % H 7,37 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,68 (m, 3 Piperidin-$CH_2$ : C-3", C-4", C-5"); 2,22 (s, Aryl-$CH_3$); 2,87 (m, 2 Piperidin-$CH_2$ : C-2", C-6"); 6,55 (m, 3-H u. 5-H); 7,62 (m, 4 aromat. H); 13,19 (s, OH); 13,80 (bs, NH)

IR (KBr) : 1648 (m, Amid I); 1600 (m, Aromat); 1570 (m, Amid II)

84e: Aus 20 und 2,4-Dichlor-anilin; 240 Minuten bei 195° C mit 1 ml 1,2,4-Trichlor-benzol als Lösungsmittel.

Ausbeute : 1,25 g (33 % d.Th.)

Schmp. : 114° C (Acetonitril)

Analyse : ($C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_2$) MG : 379,29

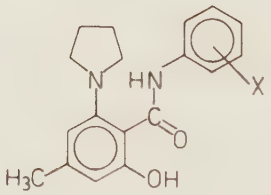
Ber. : 60,17 % C 5,32 % H 7,39 % N 18,69 % Cl

Gef. : 60,47 % C 5,14 % H 7,41 % N 18,35 % Cl

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 1,66 (m, 3 Piperidin-$CH_2$ : C-3", C-4", C-5"); 2,32 (s, Aryl-$CH_3$); 2,95 (m, 2 Piperidin-$CH_2$ : C-2", C-6"); 6,62 (m, 3-H u. 5-H); 7,69 (m, 3 aromat. H); 12,97 (s, OH; bs, NH)

IR (KBr) : 1640 (m, Amid I); 1605 (m, Aromat); 1570 (m, Amid II)

2-Hydroxy-4-methyl-6-pyrrolidino-benzoesäure-anilide (85a-c)




85a: X=H; 85b: X=4'-F; 85c: X=3'-$CF_3$

85a: Aus 19 und Anilin; 75 Minuten bei 180° C.

Ausbeute : 1,04 g (35 % d.Th.)

Schmp. : 110° C (Methanol)

Analyse : ($C_{18}H_{20}N_2O_2$) MG : 296,36

Ber. : 72,95 % C 6,80 % H 9,45 % N

Gef. : 72,98 % C 6,79 % H 9,47 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,00 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-3", C-4"); 2,18 (s, Aryl-$CH_3$); 3,13 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-2", C-5"); 6,60 (m, 3-H u. 5-H); 7,37 (m, 5 aromat. H); 13,02 (bs, NH); 13,24 (s, OH)

IR (KBr) : 1635 (s, Amid I); 1592 (s, Aromat); 1563 (w, Amid II)

85b: Aus 19 und 4-Fluor-anilin; 75 Minuten bei 180° C.

Ausbeute : 1,19 g (38 % d.Th.)

Schmp. : 116° C (Methanol)

Analyse : ($C_{18}H_{19}FN_2O_2$) MG : 314,36

Ber. : 68,77 % C 6,09 % H 8,91 % N

Gef. : 68,56 % C 6,16 % H 8,98 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,02 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-3", C-4"); 2,28 (s, Aryl-$CH_3$); 3,11 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-2", C-5"); 6,60 (m, 3-H u. 5-H); 7,27 (m, 4 aromat. H); 13,06 (bs, NH); 13,14 (s, OH)

IR (KBr) : 1634 (m, Amid I); 1600 (m, Aromat); 1563 (m, Amid II)

85c: Aus 19 und 3-Trifluormethyl-anilin; 75 Minuten bei 180° C.

Ausbeute : 1,27 g (35 % d.Th.)

Schmp. : 123° C (Methanol)

Analyse : ($C_{19}H_{19}F_3N_2O_2$) MG : 364,37

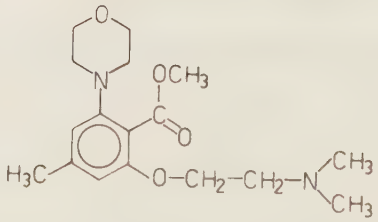
Ber. : 62,63 % C 5,26 % H 7,69 % N

Gef. : 61,72 % C 5,12 % H 7,42 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,04 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-3", C-4"); 2,25 (s, Aryl-$CH_3$); 3,10 (m, 2 Pyrrolidin-$CH_2$ : C-2", C-5"); 6,58 (m, 3-H u. 5-H); 7,57 (m, 4 aromat. H); 12,97 (s, 1H); 13,39 (bs, NH)

IR (KBr) : 1645 (m, Amid I); 1592 (m, Aromat); 1560 (m, Amid II)

2-(2'-Dimethylamino)ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (87)



Zu einer Lösung von 0,92 g (0,02 mol) Natrium in 50 ml trockenem Methanol werden 20 ml einer methanolischen Lösung von 2,51 g (0,01 mol) 21 gegeben. Nach Zusatz von 1,44 g (0,01 mol) β-Chlorethyl-dimethyl-ammoniumchlorid wird fünf Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Natriumchlorid entfernt und das Lösungsmittel verdampft. Der ölige Rückstand wird mit n-Hexan erhitzt. Der in der Kälte auftretende Niederschlag wird abgetrennt.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 1,22 g (38 % d.Th.)

Schmp. : 37-38° C

Analyse : ($C_{17}H_{26}N_2O_4$) MG : 322,41

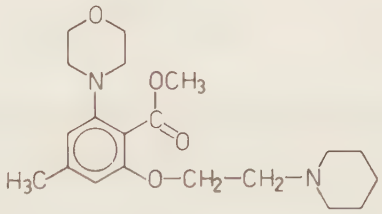
Ber. : 63,33 % C 8,13 % H 8,69 % N

Gef. : 63,00 % C 8,19 % H 8,38 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,30 (s, Aryl-$CH_3$ u. $N(CH_3)_2$); 2,67 (t, N-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 2,93 (m, $N(CH_2)_2$); 3,76 (m, $O(CH_2)_2$); 3,83 (s, Ester-$CH_3$); 4,04 (t, O-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 6,50 (m, 3-H u. 5-H)

IR (KBr) : 1725 (s, Ester-CO); 1608 u. 1578 (s, Aromat); 1110 (s, C-O)

2-(2'-Piperidino)ethoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (88)




Analog 87 aus 21 und N-(ß-Chlorethyl)-piperidiniumchlorid.

Es wird aus n-Hexan umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 2,03 g (57 % d.Th.)

Schmp. : 58-60° C

Analyse : ($C_{20}H_{30}N_2O_4$) MG : 362,47

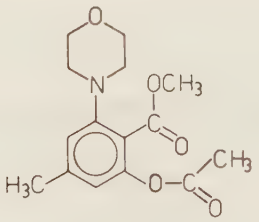
Ber. : 66,27 % C 8,34 % H 7,73 % N

Gef. : 66,06 % C 8,40 % H 7,71 % N

$^1$H-NMR ($CCl_4$) : 1,45 (m, 3 Piperidin-$CH_2$ : C-3', C-4', C-5'); 2,27 (s, Aryl-$CH_3$); 2,33 (m, 2 Piperidin-$CH_2$ : C-2', C-6'); 2,61 (t, N-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 2,87 (m, N$(CH_2)_2$); 3,64 (m, O$(CH_2)_2$); 3,73 (s, Ester-$CH_3$); 3,97 (t, O-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 6,38 (m, 3-H u. 5-H)

IR (KBr) : 1730 (s, Ester-CO); 1608 u. 1580 (s, Aromat); 1110 (s, C-O)

2-Acetoxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (89)




2,51 g (0,01 mol) 21 werden mit 1,02 g (0,01 mol) frisch destilliertem Acetanhydrid in 25 ml trockenem Xylol fünf Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung in Eiswasser gegeben, mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die getrockneten, organischen Phasen werder eingeengt. Aus dem zurückbleibenden Öl kristallisiert das Rohprodukt aus, das aus Ethanol umkristallisiert wird. Farblose Kristalle.

Ausbeute : 1,93 g (66 % d.Th.)

Schmp. : 102° C

Analyse : ($C_{15}H_{19}NO_5$) MG : 293,32

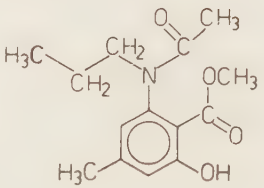
Ber. : 61,42 % C 6,53 % H 4,77 % N

Gef. : 61,23 % C 6,53 % H 4,70 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,23 (s, Aryl-$CH_3$); 2,33 (s, Acetyl-$CH_3$); 3,00 (m, $N(CH_2)_2$); 3,76 (m, $O(CH_2)_2$); 3,85 (s, Ester-$CH_3$); 6,66 u. 6,75 (2m, 3-H u. 5-H)

IR (KBr) : 1765 (s, Phenylester-CO); 1718 (s, Methylester-CO); 1618 (s, Aromat); 1115 (s, C-O)

2-Hydroxy-4-methyl-6-[(N-acetyl)-n-propylamino]-benzoesäuremethylester (90)



Analog 89 aus 16 und Acetanhydrid. Der ölige Rückstand erstarrt nach einem Tag. Die schmierige Masse wird auf einen Tonteller gestrichen, die Festsubstanz mit kaltem n-Hexan gewaschen und schließlich aus Ether-Petrolether (1:1) umkristallisiert. Farblose Kristalle.

Ausbeute : 0,55 g (21 % d.Th.)

Schmp. : 82° C

Analyse : ($C_{14}H_{19}NO_4$) MG : 265,31

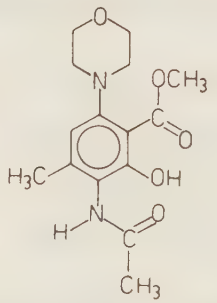
Ber. : 63,38 % C 7,22 % H 5,28 % N

Gef. : 62,84 % C 7,00 % H 5,44 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 0,85 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 1,54 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$); 1,76 (s, Acetyl-$CH_3$); 2,33 (s, Aryl-$CH_3$); 2,89 (m, N-$\underline{CH_B}$-$CH_2$-); 3,90 (s, Ester-$CH_3$); 3,94 (m, N-$\underline{CH_A}$-$CH_2$-); 6,50 u. 6,83 (2m, 3-H u. 5-H); 11,26 (s, OH)

IR (KBr) : 3200 (s, OH); 1728 (s, Ester-CO); 1633 (s, tert. Amid); 1589 (m, Aromat); 1120 (s, C-O)

3-Acetylamino-2-hydroxy-4-methyl-6-morpholino-benzoesäure-methylester (91)




Analog 89 aus 37 und Acetanhydrid. Es wird aus Ethanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 1,60 g (52 % d.Th.)

Schmp. : 170-172° C

Analyse : ($C_{15}H_{20}N_2O_5$) MG : 308,34

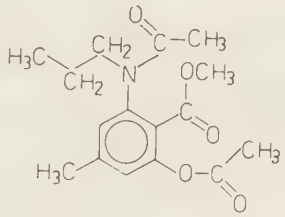
Ber. : 58,43 % C 6,53 % H 9,08 % N

Gef. : 58,31 % C 6,59 % H 8,77 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,17 (s, Acetyl-$CH_3$); 2,22 (s, Aryl-$CH_3$);
2,98 (m, $N(CH_2)_2$); 3,85 (m, $O(CH_2)_2$);
3,95 (s, Ester-$CH_3$); 6,40 (m, 5-H);
7,27 (bs, NH); 11,30 (s, OH)

IR (KBr) : 3270 (m, Amid-NH); 1700 (s, Ester-CO);
1645 (s, Amid I); 1610 (s, Aromat);
1545 (s, Amid II); 1115 (s, C-O)

2-Acetoxy-4-methyl-6-[N-acetyl)-n-propylamino]-benzoesäure-methylester (92)



Eine Mischung von 2,23 g (0,01 mol) 16, 2,04 g (0,02 mol) frisch destilliertem Acetanhydrid und 1,58 g (0,02 mol) trockenem Pyridin werden vier Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die getrockneten, organischen Phasen werden eingeengt; die verbleibende, ölige Flüssigkeit wird einer Luftbaddestillation im Feinvakuum unterworfen.

Gelbe, äußerst zähflüssige Substanz.

Sdp. : 182° C / 0,01 Torr

Ausbeute : 1,08 g (35 % d.Th.)

Analyse : ($C_{16}H_{21}NO_5$) MG : 307,35

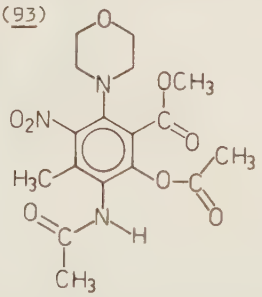
Ber. : 62,53 % C 6,89 % H 4,56 % N

Gef. : 62,55 % C 6,76 % H 4,76 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 0,85 (t, $\underline{CH_3}$-$CH_2$-); 1,53 (m, $CH_3$-$\underline{CH_2}$-$CH_2$-); 1,97 (s, N-Acetyl-$CH_3$); 2,28 (s, Aryl-$CH_3$); 2,45 (s, O-Acetyl-$CH_3$); 3,13 (m, N-$\underline{CH_B}$-$CH_2$-); 3,87 (m, N-$\underline{CH_A}$-$CH_2$-); 3,90 (s, Ester-$CH_3$); 7,00 u. 7,05 (2m, 3-H u. 5-H)

IR (Film) : 1763 (s, Phenylester-CO); 1729 (s, Methylester-CO); 1665 (s, Tert. Amid); 1615 u. 1570 (s, Aromat); 1120 (s, C-O)

2-Acetoxy-3-acetylamino-4-methyl-6-morpholino-5-nitrobenzoesäure-methylester (93)



Analog 92 aus 39, Acetanhydrid und Pyridin. Nach zwei Tagen bildet sich aus dem öligen Rückstand ein Kristallbrei, der mit Ether gewaschen wird. Das Rohprodukt wird aus einer Aceton-(n) Hexan-Mischung (1:1) umkristallisiert.

Hellbraune Kristalle.

Ausbeute : 1,73 g (44 % d.Th.)

Schmp. : 169° C

Analyse : ($C_{17}H_{21}N_3O_8$) MG : 395,37

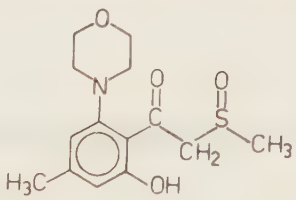
Ber. : 51,64 % C 5,35 % H 10,62 % N

Gef. : 51,88 % C 5,30 % H 10,29 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,16 (s, N-Acetyl-$CH_3$; Aryl-$CH_3$); 2,27 (s, O-Acetyl-$CH_3$); 3,02 (m, $N(CH_2)_2$); 3,66 (m, $O(CH_2)_2$); 3,94 (s, Ester-$CH_3$); 6,98 (bs, NH)

IR (KBr) : 3275 (s, Amid-NH); 1765 (s, Phenylester-CO); 1725 (s, Methylester-CO); 1660 (s, Amid I); 1605 (m, Aromat); 1520 (s, Amid II; C-$NO_2$); 1370 (s, C-$NO_2$); 1110 (s, C-O)

2'-Hydroxy-4'-methyl-2-methylsulfinyl-6'-morpholino-acetophenon (97)




Zu 7,81 g (0,10 mol) DMSO in 200 ml trockenem THF läßt man (unter Stickstoffbegasung, Rühren und Eiskühlung) 42,73 g (0,10 mol) einer 15-prozentigen n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan über einen Zeitraum von ca. 45 Minuten zutropfen. Anschließend gibt man langsam eine Lösung von 8,28 g (0,033 mol) 21 in 30 ml THF so hinzu, daß die Temperatur bei ca. 5° C gehalten werden kann. Man rührt noch 45 Minuten bei Raumtemperatur nach und gibt dann die Lösung in 300 ml Eiswasser. Nach Ansäuren der Lösung

mit Salzsäure wird sofort mit Dichlormethan ausgeschüttelt (4 X 200 ml). Die getrockneten, organischen Phasen werden eingeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle.

Ausbeute : 5,58 g (57 % d.Th.)

Schmp. : 155° C

Analyse : ($C_{14}H_{19}NO_4S$) MG : 297,38

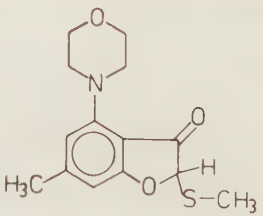
Ber. : 56,54 % C 6,44 % H 4,71 % N 10,78 % S

Gef. : 56,72 % C 6,39 % H 4,67 % N 10,62 % S

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,33 (s, Aryl-$CH_3$); 2,67 (s, SO-$CH_3$); 3,02 (m, $N(CH_2)_2$); 3,92 (m, $O(CH_2)_2$); 4,84 (AB, CO-$CH_2$-SO); 6,50 u. 6,58 (2m, 3'-H u. 5'-H); 11,35 (s, OH)

IR (KBr) : 3430 (s, OH); 1620 (s,C=O); 1600 (s, Aromat); 1110 (s, C-O); 1030 (s, S=O)

6-Methyl-2-methylthio-4-morpholino-3-oxo-benzoxol (100)




2,97 g (0,01 mol) 97 werden mit 2,28 g (0,02 mol) Trifluoressigsäure in 150 ml Benzol 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die schnell auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wird zweimal mit 250 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung extra-

hiert. Die getrocknete, organische Phase wird am Rotavapor eingeengt. Aus dem zähflüssigen Rückstand bilden sich nach zwei Tagen (Kühlschrank) Kristalle aus, die aus n-Hexan umkristallisiert werden.

Gelblichweiße Kristalle.

Ausbeute : 0,98 g (35 % d.Th.)

Schmp. : 85° C

Analyse : ($C_{14}H_{17}NO_3S$) MG : 279,36

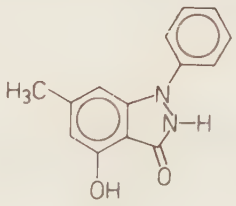
Ber. : 60,19 % C 6,13 % H 5,01 % N 11,47 % S

Gef. : 60,25 % C 6,11 % H 4,87 % N 10,96 % S

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,07 (s, S-$CH_3$); 2,36 (s, Aryl-$CH_3$);
3,30 (m, N($CH_2$)$_2$); 3,91 (m, O($CH_2$)$_2$);
5,52 (s, 2-H); 6,24 u. 6,43 (2m, 5-H u. 7-H)

IR (KBr) : 1690 (s, C=O); 1610 u. 1565 (s, Aromat);
1115 (m, C-O)

4-Hydroxy-6-methyl-3-oxo-1-phenyl-benzodiazol (105)




7,16 g (25 mmol) 2-Hydroxy-4-methyl-6-(N-nitrosanilino)-benzoesäure-methylester (26) werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 20 g Zinkstaub versetzt. Unter Rühren und Eiskühlung werden während einer Stunde 25 ml Eisessig so zugetropft, daß die

Temperatur zwischen 0 bis 5° C bleibt. Innerhalb einer Stunde wird langsam auf 30° C erwärmt, schließlich zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und der Rückstand mit Ethanol heiß extrahiert (7 X 20 ml). Das Lösungsmittel wird verdampft und die vom Rückstand angefertigte, heiße, ethanolische Lösung mit konzentrierter Salzsäure versetzt. In der Kälte (Eisbad) tritt ein Niederschlag auf, der aus einer n-Hexan-Ethanol-Mischung umkristallisiert wird.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 2,82 g (47 % d.Th.)

Schmp. : 187-190° C

Analyse : ($C_{14}H_{12}N_2O_2$) MG : 240,26

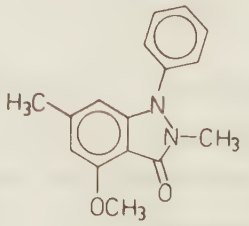
Ber. : 69,98 % C 5,03 % H 11,65 % N

Gef. : 70,11 % C 5,03 % H 11,72 % N

$^1$H-NMR ($CD_3COCD_3$) : 2,37 (s, Aryl-$CH_3$); 6,39 u. 7,00 (2m, 5-H u. 7-H); 7,52 (m, 5 aromat. H); 5,6-8,0 (bs, OH u. NH)

IR (KBr) : 1630 (m, C=O); 1595 (m, Aromat); 1120 (s, C-O)

4-Methoxy-2,6-dimethyl-3-oxo-1-phenyl-benzodiazol (106)



0,46 g (0,01 mol) Natrium werden in 15 ml trockenem Methanol gelöst und mit 2,40 g (0,01 mol) 105 versetzt. Nach eingetretener Lösung werden 2,84 g (0,02 mol) Methyljodid dazugegeben und unter Rückfluß ca. 80 Minuten erwärmt. Die abgekühlte Lösung wird mit 30 ml Wasser versetzt und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die getrockneten, organischen Phasen werden eingeengt und der ölige Rückstand nach Zusatz von wenig kaltem Aceton zur Kristallisation gebracht. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Farblose Kristalle.

Ausbeute : 2,22 g (83 % d.Th.)

Schmp. : 175-177° C

Analyse : ($C_{16}H_{16}N_2O_2$) MG : 268,32

Ber. : 71,62 % C 6,01 % H 10,44 % N

Gef. : 71,82 % C 5,98 % H 10,31 % N

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) : 2,32 (s, Aryl-$CH_3$); 3,23 (s, N-$CH_3$);
3,97 (s, O-$CH_3$); 6,42 (m, 5-H u. 7-H);
7,40 (m, 5 aromat. H)

IR (KBr) : 1675 (s,C=O); 1615 u. 1590 (s, Aromat);
1100 (s, C-O)

Literaturverzeichnis


1) J.N. Collie, Ber. Deut. Chem. Ges. 20, 445 (1887)

2) J.N. Collie, J. Chem. Soc. 71, 299 (1897)

3) H. Böhme, F. Martin, R. Matusch (Literaturarbeit der Studenten P. und D. Jopp), Marburg 1973

4) R.C.N. Harris, J.L. Huppatz, J.N. Phillips, Angew. Chem. 16, 539 (1976)

5) I.A. Zaitsev, M.M. Shestaeva, V.A. Zagorevskii, Zh. Organ. Khim. 2, 1769 (1966); C.A. 66, 55194j (1967)

6) I.A. Zaitsev, M.M. Shestaeva, V.A. Zagorevskii, Russ. Pat. 1 144 304/23-4 (24.3.1967); C.A. 77, 114056t (1972)

7) J. Grätzel v. Grätz, Dissertation, Marburg 1976

8) G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. I, S. 165, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1972

9) E. Knövenagel, Ber. Deut. Chem. Ges. 31, 738 (1898)

10) H. Bieräugel, J.M. Akkerman, J.C. Lapierre Armande, U.K. Pandit, Tetrahedron Lett. 1974, 2817

11) H. Weingarten, W.A. White, J. Org. Chem. 32, 213 (1967)

12) H. Ahlbrecht, G. Rauchschwalbe, Tetrahedron Lett. 1971, 4897

13) H. Weingarten, W.A. White, J. Org. Chem. 32, 3246 (1967)

14) J.T. Clerc, E. Pretsch, S. Sternhell, $^{13}$C-Kernresonanz-spektroskopie, S. 83, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1973;
G.C. Levy, G.L. Nelson, Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists, S. 118, Wiley-Interscience, New York 1972

15) Ching-jer Chang, J. Org. Chem. 41, 1881 (1976)

16) H. Auterhoff, Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, 5. Aufl., S. 256, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1968

17) O. Fischer, E. Hepp, Ber. Deut. Chem. Ges. 19, 2991 (1886)

18) O. Fischer, E. Hepp, Ber. Deut. Chem. Ges. 20, 1247, 2471 (1887)

19) P.W. Neber, H. Rauscher, Liebigs Ann. Chem. 550, 182 (1942)

20) E. Epstein, M. Meyer, J. Amer. Chem. Soc. 77, 4059 (1955)

21) R. Meldola, H.S. Foster, R. Brightman, J. Chem. Soc. 111, 536 (1917);
E. Baroni, W. Kleinau, Monatshefte für Chemie, Wien, 68, 251 (1936)

22) R. Meldola, H.S. Foster, R. Brightman, J. Chem. Soc. 111, 539 (1917)

23) G. Gallani, B. Rindone, C. Scolastico, Synthetic Communications 5, 319 (1975)

24) O. Ladenburg, Ber. Deut. Chem. Ges. 10, 1124 (1877)
E. Bamberger, Ber. Deut. Chem. Ges. 36, 2042 (1903)

25) A. Hantzsch, Ber. Deut. Chem. Ges. 16, 1948 (1883)

26) G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. V, S. 13, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1972

27) A. McKillop, J.D. Hunt, M.J. Zelesko, J.S. Fowler, E.C. Taylor, G. McGillivray, F. Kienzle, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4841 (1971)

28) E.C. Taylor, H.W. Altland, R.H. Danford, G. McGillivray, A. McKillop, J. Amer. Chem. Soc. 92, 3520 (1970)

29) E.C. Taylor, F. Kienzle, A. McKillop, Synthesis 1972, 38

30) H. Gilman, R.K. Abbott, J. Amer. Chem. Soc. 65, 122 (1943)

31) E.C. Taylor, F. Kienzle, A. McKillop, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6088 (1970)

32) A. McKillop, B.P. Swann, M.J. Zelesko, E.C. Taylor, Angew. Chem. 82, 84 (1970)

33) P.M. Henry, J. Org. Chem. 35, 3083 (1970)

34) K.-H. Schlingensief, Dissertation, Marburg 1977

35) H. Kise, G.F. Whitfield, D. Swern, Tetrahedron Lett. 1971, 4839

36) E. Vilsmaier, W. Sprügel, Liebigs Ann. Chem. 747, 151 (1971)

37) P.G. Gassman, D.R. Amick, Tetrahedron Lett. 1974, 889

38) J.E. Baldwin, R.E. Hackler, D.P. Kelly, Chem. Comm. 1968, 538

39) M.G. Burdon, J.G. Moffat, J. Amer. Chem. Soc. 87, 4656 (1965); 88, 5855 (1966); 89, 4725 (1967)

40) E. Vilsmaier, W. Sprügel, Tetrahedron Lett. 1972, 625

41) P. Claus, W. Rieder, Tetrahedron Lett. 1972, 3879

42) D.R. Amick, J. Heterocyclic Chem. 1975, 1051

43) G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. III, S. 125, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1972

44) H. Ruschig, J. König, D. Düwel, H. Löwe, Arzneimittelforschung 23, 1745 (1973)

45) G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. V, S. 66, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1972

46) E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 2. Aufl., S. 401, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1973

47) D.H. Williams, I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 100, Thieme Verlag, Stuttgart 1971

48) G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. I, S. 302, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1972

49) E.J. Corey, M. Chaykovsky, J. Amer. Chem. Soc. 87, 1345 (1965)

50) H.-D. Becker, G.J. Mikol, G.A. Russel, J. Amer. Chem. Soc. 85, 3410 (1963)

51) B. Clement, Diplomarbeit, Marburg 1976

52) Y. Oikawa, O. Yonemitsu, Tetrahedron Lett. 1972, 3393

53) R. Pummerer, Ber. Deut. Chem. Ges. 42, 2282 (1909)

54) D.T. Connor, M.v. Strandtmann, J. Org. Chem. 39, 1594 (1974)

55) R.H. Poirier, F. Bennington, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3192 (1952)

56) K. Clusius, M. Vecchi, Helv. Chim. Acta 36, 933 (1953)

57) W. Stühmer, E.A. Elbrächter, Arch. Pharm. (Weinheim) 285, 161 (1952)

58) L.F. Audrieth, L.H. Diamond, J. Amer. Chem. Soc. 76, 4869 (1954)

59) R.A. Rowe, L.F. Audrieth, J. Amer. Chem. Soc. 78, 563 (1956)

60) R. Gösl, A. Meuwsen, Chem. Ber. 92, 2521 (1959)

61) Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum, 10. Aufl., S. 720, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971

## Lebenslauf

| | |
|---|---|
| 11.9.1948 | geboren in Kassel als Sohn des Spark.-Amtm. i.R. Franz Nehne und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Franke |
| 20.4.1955 - 25.3.1959 | Besuch der Bürgerschule Kassel-Harleshausen |
| 26.3.1959 - 30.6.1968 | Besuch der Herder-Schule, Gymnasium in Kassel |
| 19.6.1968 | Abitur |
| 1.8.1968 - 31.7.1970 | Praktikum in der Martins-Apotheke in Kassel |
| 9.7.1970 | Pharmazeutische Vorprüfung in Kassel |
| ab WS 1970/71 | Pharmaziestudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn |
| 5.10.1973 | Pharmazeutische Prüfung in Marburg/L. |
| 18.10.1973 | Approbation als Apotheker |
| WS 1973/74 | Jungdoktorandenpraktikum am Pharm.-Institut der Philipps-Universität |
| ab 1.4.1974 | Beginn der vorliegenden Dissertation am Pharmazeutischen Institut unter Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. h.c. H. Böhme |
| ab 1.8.1976 | Wissenschaftlicher Angestellter |
| 24.9.1976 | Heirat mit der Spark.-Angest. Barbara Klippert |

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:
Berndt, Böhme, Dehnicke, Ebel, Eger, Fischer, Haake, Hartke, Kating, Koranzky, List, Nultsch, Otto, Sauer, Schiff, Schmitz, Seitz, Stuke, Unterhalt, Walcher, Wichtl, Willuhn